EXPOSÉ DES TITRES

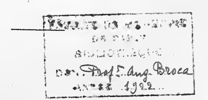
ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr MARC TIFFENEAU





PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, directeur
1, RUE CASSETTE, 1
1922



TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

Depuis qu'il m'a été donné, en 1892, d'entendre la parole ardente et enflammée du professeur BÉHAL, et, cinq ans plus tard, de travailler sous la direction de ce maître vénéré, je n'ai pas eu d'autre objectif, ni d'autre idéal que l'enseignement et la recherche scientifiques.

Dès cette époque, et sans autre interruption que celle causée par la guerre de 1914-1918, toutes mes pensées et toute mon activité ont été consacrées aux travaux de laboratoire et aux questions d'enseignement.

Dans le domaine de la *recherche scientifique*, j'ai poursuivi sans relâche la solution des problèmes qui s'étaient imposés à moi. De plus, à l'exemple de mes divers maîtres, j'ai toujours considéré comme une tâche nécessaire, impérieuse même, de former le plus grand nombre d'élèves, sinon pour faire, de tous, des savants capables de donner leur vie à la science, du moins pour en faire des hommes de devoir, consciencieux, méthodiques, aptes à rendre à leur pays et à leur profession tous les services qu'on est en droit d'attendre d'eux.

Dans le domaine de l'*enseignement*, je me suis toujours efforcé non seulement d'éduquer et de convaincre, mais encore de captiver et de séduire, bien persuadé que si l'enseignement oral, dans nos Facultés de médecine, a pour but principal et immédiat la formation de praticiens instruits et conscients, il doit avoir également pour résultat d'enflammer l'enthousiasme des jeunes et de gagner à la science de nouveaux adeptes, en un mot de créer des vocations.

C'est à ce double rôle de chercheur et d'éducateur scientifiques que jusqu'ici, tant à la Faculté qu'à l'hôpital, j'ai voué mon existence, et c'est à ce double rôle que, demain comme hier, je suis prêt à consacrer toute mon énergie et toutes mes forces.

* * *

Avant d'exposer systématiquement, comme il sera fait plus loin, l'ensemble des recherches auxquelles je me suis livré, je crois nécessaire de donner, dans cette Introduction, un rapide aperçu des diverses directions dans lesquelles j'ai orienté mes travaux ainsi que les principaux résultats que j'ai obtenus. A cet effet, j'envisagerai successivement les quatre groupes suivants : 1° Matière médicale et Pharmacie chimique ou galénique; 2° Pharmacodynamie ; 3° Chimie pure; 4° Chimie biologique ou pathologique.

I. — Matière médicale et pharmacie chimique ou galénique.

La matière médicale constitue la branche primordiale, sinon prépondérante, de la pharmacologie. C'est elle, en effet, qui fournit à la thérapeutique ses espèces médicamenteuses, qui en précise l'origine chimique, végétale ou animale, et qui en effectue l'identification; c'est elle également qui fixe et contrôle la teneur en principes actifs ainsi que le degré de pureté des diverses drogues, assurant par là la constance des effets thérapeutiques.

Dans ce domaine, je me suis surtout attaché, d'une part à la création de nouveaux médicaments chimiques, d'autre part, à l'identification et au contrôle des médicaments usuels (pharmacie chimique) et de leurs diverses préparations (pharmacie galénique).

Création de médicaments nouveaux. — Les principaux médicaments nouveaux que j'ai préparés appartiennent aux trois groupes suivants : alcaloïdes, phénols, acides barbituriques ou véronalides.

Dans le groupe des alcaloïdes, j'ai suivi les deux grandes voies classiques qui s'offrent aux chercheurs, soit transformation des alcaloïdes naturels, soit synthèse d'alcaloïdes nouveaux, imitant ou non les alcaloïdes déjà connus.

La première voie m'a conduit à transformer la nicotine en hydroxyacétylmétanicotine qui n'est plus un poison des ganglions; l'hordénine en une base au moins aussi active, l'acétylhordénine; enfin l'apomorphine en diacétylapomorphine plus stable et plus active.

Quant à la seconde voie, de beaucoup la plus féconde, je l'ai explorée dans des directions très diverses; tantôt je me suis occupé des amino-alcools, soit pour suivre l'activité sécrétrice de leurs dérivés quaternaires, les cholines, soit pour examiner les propriétés anesthésiques locales de ces bases ou de leurs dérivés

benzoylés et cinnamylés; tantôt je me suis attaché à l'étude des alcaloïdes de la série de l'hordénine et de l'adrénaline, et je crois avoir trouvé, dans un de ces alcaloïdes, l'adrénalone, une substance dont la stabilité et l'action durable permettent d'envisager son emploi en thérapeutique.

Dans le groupe des phénols, poursuivant l'application d'une méthode synthétique découverte en commun avec M. Béhal, j'ai fait préparer et étudier des isomères du thymol et divers autres composés phénoliques; j'ai, de plus, obtenu, en collaboration avec M. Bouchereau, des combinaisons de l'hexaméthylènetétramine avec les divers phénols, combinaisons dans lesquelles la causticité de ces phénols a disparu, alors que leur pouvoir antiseptique est nettement accru.

Mais c'est surtout dans la série des hypnotiques barbituriques ou véronalides que, pendant ces deux dernières années, j'ai fait porter la plus grande partie de mes efforts. L'étude systématique des divers homologues m'a conduit à la découverte de quelques nouveaux acides barbituriques disubstitués qui sont environ trois fois plus actifs que le véronal, et l'un de ces produits, l'acide butyléthylbarbiturique, paraît spécialement indiqué pour l'emploi thérapeutique, grâce à ses propriétés hypnotiques plus marquées qui vont de pair avec une solubilité plus grande dans l'eau et un meilleur coefficient de partage entre l'eau et l'huile.

Identification et contrôle des médicaments chimiques et galéniques. — L'identification des espèces médicamenteuses est particulièrement importante lorsqu'il s'agit de produits isomériques ou de composition très voisine et se présentant parfois sous les deux états cristallisé ou amorphe.

Dans cet ordre d'idées, j'ai réussi à établir ou à préciser les distinctions et les rapprochements qui s'imposent entre l'atropine (racémique) et l'hyoscyamine (lévogyre), entre l'ergotinine cristallisée et l'ergotinine amorphe, enfin entre l'ouabaïne cristallisée et les diverses strophantines cristallisées ou amorphes.

Pour toutes ces substances, ainsi que pour de nombreuses autres (scopolamine, adrénaline), j'ai montré qu'il est indispensable de fixer, par le pouvoir rotatoire, le degré de pureté qu'on est en droit d'exiger d'un produit commercialement pur.

Enfin, lorsque les méthodes physiques et chimiques sont impuissantes à assurer un contrôle rigoureux, j'ai insisté sur la nécessité de recourir aux méthodes physiologiques. J'ai, notamment, préconisé l'emploi de ces dernières dans l'essai de certaines préparations opothérapiques pour lesquelles, en France, aucun contrôle n'avait été jusqu'ici institué.

Dans un autre ordre de faits, j'ai également apporté ma contribution à la pharmacie galénique en m'occupant de quelques incompatibilités et particulièrement de celles qu'on observe lorsque certains dérivés de la série de l'antipyrine

comme la mélubrine ou formaldéhyde-sulfoxylate d'aminopyrine, sont associés à l'eau de laurier-cerise, à l'eau de cannelle, et, d'une façon générale, aux aldéhydes aromatiques.

II. — Pharmacodynamie.

C'est grâce à la Pharmacodynamie, cette autre branche importante de la pharmacologie, que nous apprenons à connaître les modalités de l'action physiologique des médicaments sur l'animal, à suivre la répartition et la destinée de ces substances dans l'organisme, à expliquer le mécanisme de leur action, enfin à fixer les doses actives et toxiques qui permettent d'apprécier le degré de maniabilité de ces substances.

En réalisant ce vaste programme, la Pharmacodynamie n'a pas seulement pour but la préparation à l'étude de la thérapeutique, elle sert directement la science pharmacologique à laquelle elle se rattache, soit qu'elle fournisse à celle-ci les cadres mêmes de son enseignement et de sa classification, soit qu'elle lui permette de parfaire l'identification des drogues ou d'en assurer l'étalonnage et le contrôle physiologique, soit enfin qu'elle oriente et dirige les recherches de pharmacologie synthétique, en fournissant à celles-ci des renseignements sûrs et probants concernant les variations des effets physiologiques en fonction des modifications de la structure chimique.

Les recherches que j'ai effectuées en pharmacodynamie m'ont permis d'aborder, dans des domaines très divers, la plupart des problèmes théoriques et pratiques exposés ci-dessus.

Dans le groupe des *anesthésiques généraux*, j'ai étudié tout particulièrement le chloralose; j'ai montré que cette substance se transforme dans l'organisme animal en conjugué glycuronique et que, d'autre part, elle exerce une action anesthésique qui lui est propre, sans libération de chloral. Par comparaison avec les chloraloses mono- et bidéchlorés dont les propriétés anesthésiques vont en décroissant, j'ai pu établir que, dans le chloralose, le chlore joue, au point de vue pharmacodynamique, un rôle prépondérant, non point par ses qualités intrinsèques, mais par les modifications physico-chimiques qu'il détermine et qui conditionnent le pouvoir anesthésique.

Je suis arrivé à des conclusions analogues dans mes recherches sur les *hypnotiques*. C'est ainsi que, dans le groupe des bromoacidylurées, dont l'adaline et le bromural sont les principaux types, j'ai constaté que, malgré la présence de l'halogène, certains dérivés ont perdu leur pouvoir hypnotique par suite d'une simple

modification de structure de la chaîne carbonée. Cette structure joue également un rôle décisif dans la série du véronal, série que j'ai étudiée dans ses termes les plus variés de manière à mieux connaître les lois pharmacodynamiques de leur action et à préciser le poids moléculaire auquel correspond le maximum de l'activité hypnotique. J'ai montré, à cette occasion, que la règle de Richet se vérifie dans un grand nombre de cas, mais qu'elle présente cependant un caractère moins général que la règle de Meyer et Overton, à condition toutefois de ne considérer ces deux règles que dans des séries strictement comparables.

J'ai également étudié cette question des rapports entre la structure chimique et l'action physiologique dans une série toute différente, celle des *vasoconstricteurs* du groupe de l'*adrénaline*. Après m'être tout d'abord assuré d'une méthode de contrôle physiologique suffisamment précise, j'ai réussi à indiquer quelques-unes des particularités de structure qui font varier l'action sympathicomimétique, soit en durée, soit en intensité.

Je ne me suis pas limité à ce seul aspect des problèmes de pharmacologie; j'ai, en effet, étudié un grand nombre de drogues du point de vue exclusivement pharmacodynamique.

Dans le groupe des *glucosides digitaliques* notamment, j'ai signalé quelques-unes des particularités d'action des doses fortes d'ouabaïne et de strephantine sur le pneumogastrique et sur le rythme cardiaque; j'ai, d'autre part, constaté les effets vasodilatateurs rénaux des petites doses des divers digitaliques.

Dans le groupe des *médicaments du collapsus*, j'ai entrepris, en collaboration avec M. Busquet, l'étude de la caféine dans ses effets sur la diurèse, sur le rythme cardiaque et sur le système nerveux central. Par l'examen comparatif de nos résultats avec ceux fournis par le café, privé ou non de caféine, nous avons été amenés à conclure que c'est bien à cette substance que le café doit ses propriétés stimulantes.

Dans le groupe des *alcaloïdes* qui se rattachent à la série pipéridique, j'ai choisi comme sujet d'études, à cause de leur structure simple et bien définie, deux bases naturelles, l'arécoline et la pelletiérine, qui, au point de vue pharmacologique, font partie, l'une et l'autre, du groupe des *anthelmintiques*, mais qui, au point de vue pharmacodynamique, appartiennent à des séries différentes. Tandis que l'arécoline se rattache à la série des excitants du parasympathique, la pelletiérine, qui, jusqu'ici, n'avait jamais été classée dans aucune série bien précise, m'a paru, d'après mes observations sur le chien, se rapprocher plutôt de la nicotine.

Dans toutes ces recherches, ainsi que dans celles que j'ai effectuées dans d'autres séries, je me suis toujours astreint à préciser les doses mortelles pour les

divers animaux de laboratoire et à comparer la toxicité par les diverses voies d'introduction, de façon à fournir, d'une part, à la thérapeutique, des indications utiles et, d'autre part, à la pharmacologie, de précieux documents soit pour l'identification des drogues, soit encore pour la connaissance de leurs effets généraux.

III. — Chimie pure et théorique.

Le rôle que la Chimie est appelée à remplir en Pharmacologie ne consiste plus exclusivement, comme autrefois, à isoler les principes définis des drogues végétales ou animales, à les présenter sous des formes stables ou de composition constante, enfin à les identifier de façon rigoureuse et sûre. La Chimie nous apporte aujourd'hui l'appui de ses deux méthodes fondamentales : d'une part, les méthodes de dégradation ou d'analyse fragmentaire qui nous renseignent sur la constitution des médicaments chimiques et qui, parfois, nous éclairent aussi sur le mécanisme de leur action physiologique, d'autre part, les méthodes de construction ou de synthèse qui non seulement nous permettent dans certains cas de produire plus économiquement et d'une façon presque illimitée, mais surtout qui rendent possible la préparation d'une variété infinie de médicaments nouveaux susceptibles de réaliser toute une gamme d'effets thérapeutiques divers.

A vrai dire, cette chimie analytique et synthétique appliquée à la pharmacologie est inséparable de la chimie pure dont elle emprunte les méthodes et à laquelle elle fournit à son tour ses matériaux et ses documents.

Moi-même j'ai été conduit, au cours de mes recherches sur les alcaloïdes et sur certains éthers de phénols (anétbol, estragol), à examiner divers problèmes théoriques dont j'avais le désir de ne point laisser à des mains étrangères le soin d'en chercher la solution et dont je ne dirai ici que quelques mots, me réservant de les aborder en détail dans le chapitre qui les concerne.

Les plus importants de ces travaux se rattachent à la question des *transpositions moléculaires* dont j'ai poursuivi l'étude pendant de longues années et dont j'ai considérablement étendu le domaine. Grâce aux conceptions nouvelles que j'ai apportées dans l'étude de cette question, grâce aussi aux nombreux faits que j'ai observés, il m'a été possible de classer logiquement la plupart des phénomènes de transposition, d'en codifier les principales règles et surtout d'en interpréter le mécanisme d'une façon plus rationnelle et moins arbitraire qu'on ne l'avait fait jusqu'ici. Je me suis attaché tout particulièrement à démontrer le caractère de *nécessité structurale* de toutes ces réactions, alors même que ce caractère n'est pas toujours évident. J'ai enfin insisté sur ce fait d'apparence paradoxale que, parmi

les radicaux susceptibles d'émigrer, le radical migrateur est précisément celui qui est lié à l'atome de carbone qu'il va quitter par la plus grande somme d'affinité.

Enfin, en dehors de ces questions de transpositions moléculaires, je me suis occupé de divers autres problèmes de chimie théorique qui m'ont conduit parfois à des applications intéressant la pharmacologie. C'est ainsi que l'étude de la rupture azotée des alcaloïdes par l'action de l'anhydride acétique m'a conduit à la préparation de quelques dérivés acétylés dont les effets physiologiques diffèrent, en qualité ou en quantité, de ceux des alcaloïdes initiaux.

De même, au cours de mes premières études sur les transpositions, j'ai obtenu de nombreuses halohydrines qui ont servi de point de départ pour la préparation pratique des amino-alcools. L'un de ces amino-alcools, étudié en commun avec M. Fourneau, est un anesthésique local d'un type spécial, car ce n'est pas, comme les autres anesthésiques, un dérivé benzoylé.

Tout récemment encore des recherches théoriques m'ont conduit à des glycols aromatiques tels que le phényldiéthylglycol dont j'ai reconnu les propriétés hypnotiques manifestes.

IV. — Chimie biologique et pathologique.

Bien que ne se rattachant pas directement à la Pharmacologie, la chimie biologique, ainsi que la chimie pathologique, peuvent rendre de précieux services à la Pharmacodynamie, non pas seulement parce que l'étude de l'élimination des drogues rentre, en partie, dans le domaine de la chimie pathologique, mais aussi parce que certains problèmes de chimie biologique, notamment ceux qui concernent l'étude des toxines ou des poisons colloïdaux et de leur réaction dans l'organisme, peuvent, suivant l'opinion du physiologiste anglais Dale[1], contribuer, mieux que tous autres, à nous éclairer sur le mécanisme de l'action des poisons d'origine chimique.

En *chimie pathologique*, en dehors du concours que mes fonctions hospitalières m'ont permis d'apporter chaque jour à la solution des problèmes chimiques les plus divers, j'ai moi-même eu l'occasion d'entreprendre l'étude de quelques cas pathologiques qui seront relatés plus loin.

En *chimie biologique*, les travaux que j'ai entrepris avec le Dr Marie, notamment ceux qui concernent la fixation de la toxine tétanique par la substance

1. H. H. Dale :. The biological signifians of Anaphylaxis; Coronian lecture. *Proceedings of the Royal Society*. B. T. 91 (1920), p. 146.

cérébrale, ont une certaine importance au point de vue doctrinal, non point comme le croyait Ehrlich, parce que cette fixation apporte de nouveaux arguments en faveur de l'identité des antitoxines et des récepteurs, mais bien plutôt parce qu'elle confirme l'opinion de Metchnikoff concernant le rôle de la phagocytose dans le remarquable phénomène de neutralisation découvert par Wassermann et Takaki.

Au point de vue physico-chimique, ce travail présente encore un autre intérêt, puisqu'il permet d'attribuer définitivement le pouvoir fixateur du cerveau non pas seulement à une substance protéique, qui, il est vrai, est la plus importante à ce point de vue, mais encore à un complexe lipoïdique, le protagon, dont cette propriété spécifique vient ainsi confirmer l'individualité souvent discutée.

* * *

Les travaux que je viens d'exposer succinctement sont ceux que j'ai effectués depuis 1900, soit seul, soit avec mes collaborateurs.

A cause de leur caractère spécial, je n'ai pas fait mention de ceux de mes travaux qui concernent la Défense Nationale et qui seront relatés dans un chapitre distinct.

De même, je n'ai pas cité les recherches qui ont été effectuées sous ma direction, tant à la Faculté qu'à l'hôpital par mes divers élèves, et que ceux-ci ont le plus souvent publiées sous leur nom.

Je tiens, néanmoins, à rappeler dans cette Introduction que, depuis 1906, j'ai constamment accueilli ou attiré soit dans mon laboratoire de l'hôpital Boucicaut, soit dans les laboratoires de Pharmacologie ou de Physiologie de la Faculté, les jeunes travailleurs désireux de s'adonner à la recherche scientifique. J'ai ainsi formé ou dirigé près de trente élèves dont j'ai inspiré et guidé les travaux et qui ont publié des mémoires originaux dont on trouvera l'énumération après la liste de mes travaux personnels.

Parmi ces élèves, vingt ont soutenu leur thèse de doctorat, à savoir : une thèse de doctorat ès sciences physiques (Sorbonne), quatre de doctorat en médecine (Faculté de Paris), et quinze de doctorat en pharmacie (Faculté de Pharmacie de Paris).

J'ajouterai que la direction de ces travaux et l'exécution de mes recherches personnelles ne m'ont, à aucun moment, fait oublier mes obligations professorales d'agrégé. J'ai toujours su consacrer la plus grande part de mon activité à mon enseignement, en m'efforçant de le mettre au courant des progrès de la science tout en le maintenant à la portée des étudiants. Au point de vue descriptif,

j'ai suivi le plan magistralement tracé, dès 1900, par le Professeur Pouchet, et, sans en rompre l'ordonnance si parfaitement logique parce que basée tout à la fois sur l'action physiologique et sur la finalité thérapeutique, j'ai pu introduire dans mes développements diverses notions nouvelles, notamment celle des poisons sympathiques et parasympathiques proposée par Langley.

En pharmacologie, c'est principalement sur les notions fondamentales de caractères organoleptiques et de solubilité dans les divers véhicules, ainsi que sur celles de posologie et de formes médicamenteuses que j'ai toujours insisté et ce sont ces notions indispensables qui ont fait la base de l'enseignement pratique que j'ai donné à nos élèves de 1917 à 1919.

Ainsi, aussi bien à l'amphithéâtre qu'au laboratoire, je me suis toujours efforcé de remplir tout mon devoir et je crois avoir accompli, dans la mesure de mes moyens, la double tâche qui incombe aux membres de l'enseignement supérieur.

PREMIÈRE PARTIE

MATIÈRE MÉDICALE
PHARMACIE CHIMIQUE ET GALÉNIQUE

CHAPITRE PREMIER

MÉDICAMENTS NOUVEAUX

I. — Acétylation des alcaloïdes naturels.

L'acétylation constitue une des méthodes les plus employées dans les recherches de chimie thérapeutique. Appliquée d'abord aux amines aromatiques dont elle diminue la solubilité et, par conséquent, la toxicité (antifébrine, exalgine, phénacétine, etc.), elle a été, dans la suite, appliquée systématiquement à toutes les fonctions susceptibles d'être acétylées, c'est-à-dire les fonctions alcools et phénols : diacétylmorphine (héroïne), acétylsalicylique (aspirine), acétylcholine ; mais, dans la plupart de ces cas, la question de solubilité n'entre plus en jeu d'une façon régulière, car cette propriété est tantôt atténuée, tantôt exaltée ; c'est ainsi que l'acide salicylique est précisément moins soluble que son produit d'acétylation.

Enfin, lorsqu'il s'agit d'alcaloïdes dont la solubilité est, comme on le sait, assurée par la présence d'une fonction aminée qui les rend solubles dans les acides, l'acétylation des fonctions alcools ou phénols de ces bases n'influe pas sensiblement sur la solubilité des sels alcaloïdiques ainsi obtenus.

D'ailleurs les relations entre l'activité de ces alcaloïdes et celle de leurs dérivés, obtenus par l'acétylation de fonctions alcools ou phénols, sont extrêmement variables.

Tandis que pour certains alcaloïdes comme la morphine et son diacétylé,

l'héroïne, les effets physiologiques sont sensiblement identiques et permettent de supposer une saponification dans l'organisme des groupes acétylés, pour d'autres, comme la choline et l'acétylcholine, les différences d'activité sont si considérables qu'on est obligé d'admettre que cette dernière, de beaucoup la plus active, agit bien en tant qu'acétylcholine et non par ses produits de dédoublement qui, aux doses correspondantes, sont à peu près inertes (Dale).

En fait, pour conclure à l'influence favorable de l'acétylation, il n'est pas nécessaire que les différences d'action soient aussi marquées qu'entre la choline et l'acétylcholine.

Il suffit que l'activité physiologique du dérivé acétylé soit nettement supérieure à celle de son produit de dédoublement pour qu'on puisse affirmer la supériorité de la nouvelle substance. Toutefois, il ne s'ensuit point que cette supériorité soit la conséquence d'une propriété intrinsèque du dérivé acétylé. On ne saurait, en effet, exclure l'hypothèse d'un dédoublement qui se produirait au niveau de la cellule sensible; l'acétylation aurait alors pour effet d'augmenter l'électivité de la substance pour cette cellule.

C'est à une conclusion analogue qu'est arrivé R. Hunt, dans l'étude de la combinaison du chloral et de l'acide cyanhydrique, la chloralcyanhydrine. Cette substance est, en effet, plus toxique que l'acide cyanhydrique qu'elle contient; on peut donc supposer que le chloral a servi de vecteur vers la cellule sensible en se fixant électivement sur cette cellule et y amenant une quantité de poison plus grande que lors de la répartition dans l'organisme de l'acide cyanhydrique en nature.

L'acétylation se réalise facilement en faisant agir l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle sur les bases ou même sur leurs chlorhydrates. Toutefois, cette réaction n'est pas sans porter parfois une certaine atteinte au noyau, et j'ai pu constater que si certains alcaloïdes donnent régulièrement les dérivés acétylés correspondants (choline, hordénine, morphine), d'autres subissent une transformation profonde : il y a rupture de l'atome d'azote qui se sépare à l'état d'amide acétique, tandis que le reste de la molécule est transformé en éther acétique d'une fonction alcool nouvellement créée.

J'ai montré, avec M. Fuhrer, que cette réaction de dégradation azotée a lieu avec toutes les amines ou tous les alcaloïdes à caractère de benzylamines tertiaires.

C'est ainsi que la méthoxybenzyldiméthylamine est dédoublée, par ébullition avec l'anhydride acétique, en diméthylacétamide et en acétate d'alcool méthoxybenzylique.

Cette rupture azotée peut même, dans certains cas, provoquer l'ouverture des noyaux azotés pipéridiques ou isoquinoléiniques, c'est ce qui se passe précisément pour la nicotine et la thébaïne que j'ai étudiées spécialement. Enfin, dans quelques cas, notamment pour la morphine, j'ai pu montrer, qu'en modérant

l'action de l'agent acétylant, on peut limiter la réaction à l'acétylation pure et simple, et éviter ou réduire au minimum l'action destructive sur le noyau.

Il convient d'observer que lorsque la base alcaloïdique est tertiaire, l'acétylation ne porte exclusivement que sur les fonctions alcooliques ou phénoliques de la molécule, tandis que lorsqu'elle est primaire ou secondaire il y a, en même temps, acétylation de la fonction aminée.

J'exposerai successivement ici les résultats que j'ai obtenus avec quelques alcaloïdes usuels qui, précisément, sont tous des bases tertiaires : d'une part, l'hordénine et l'apomorphine qui s'acétylent régulièrement, et, d'autre part, la nicotine et la thébaïne qui s'acétylent avec transformation profonde du noyau.

§ 1. — Acétylhordénine.

$CH^3CO - O - C^6H^4 - CH^2 - CH^2 - N(CH^3)^2$.

(*Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 176.)

Pour obtenir cette base acétylée, on chauffe l'hordénine avec une fois et demie son poids d'anhydride acétique pendant plusieurs heures. Le tout est ensuite soumis directement à la rectification. Les premières portions contiennent l'anhydride qui n'a pas réagi ; elles ne renferment pas d'azote, il n'y a donc pas eu de rupture azotée. Vers 145-155° sous 13 mm., il distille un produit qui est l'acétylhordénine. Celle-ci, après une nouvelle rectification, constitue un liquide épais qui bout à 175-176° sous 32 mm.

J'ai préparé plusieurs sels de cette base : l'iodhydrate fusible à 178° et l'iodométhylate fusible à 273°.

Chose curieuse, l'acétylhordénine que j'ai préparée s'est transformée lentement sous l'influence de l'humidité de l'air, en acétate d'hordénine qui a cristallisé peu à peu ; par contre, les sels sont restés stables. Il importe donc de conserver l'acétylhordénine à l'abri de l'humidité.

§ 2. — Diacétylapomorphine.

(*Bull. Soc Chim.* (4), **17**, 114 ; *C. R. Soc. Biol.*, **82**, 1194.)

Dans un petit ballon muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit le chlorhydrate d'apomorphine avec un léger excès d'anhydride acétique et on maintient au bain-marie pendant vingt à trente heures. Au début, il n'y a qu'une petite partie du sel qui entre en solution ; mais peu à peu la dissolution s'effectue et, après dix ou quinze heures, celle-ci est devenue complète. Le liquide refroidi

est versé dans un ballon à distillation, et on chasse l'excès d'anhydride au bain-marie dans le vide. Le résidu sirupeux est alors traité par une petite quantité d'eau ; il ne se dissout entièrement que lorsqu'il contient encore assez d'anhydride pour donner une solution très acide ; si la dissolution est incomplète, on ajoute de l'acide acétique cristallisable et on chauffe légèrement, on obtient ainsi une solution jaunâtre qu'on traite par 2 ou 3 cm^3 d'eau froide ; la liqueur louchit et devient laiteuse par suite de la précipitation de la triacétylapomorphine insoluble ; on fait aussitôt plusieurs épuisements à l'éther qui enlève tout le dérivé triacétylé, et il reste une solution acide claire contenant la diacétylapomorphine.

Cette solution est alcalinisée par le carbonate de soude et on épuise immédiatement à l'éther. Les liquides éthérés sont lavés rapidement à l'eau et séchés aussitôt sur le sulfate de soude anhydre. Cette solution éthérée, dont l'altérabilité est très faible, est mise à évaporer par petites portions dans une cloche à vide sulfurique ; après une journée, il reste un résidu finement spongieux d'une blancheur étincelante, mais sensible à l'action de l'air humide qui lui communique plus ou moins rapidement une teinte bleu verdâtre dont on ne peut que difficilement le débarrasser ultérieurement. Ce produit brut fond vers 120-125°. Il doit être soumis à une purification très soignée par cristallisation dans un mélange d'éther acétique et d'éther de pétrole.

En ce qui concerne l'action plus profonde de l'anhydride acétique sur l'apomorphine, j'ai pu isoler, à côté de la diacétylapomorphine ci-dessus isolée, une triacétylapomorphine dans laquelle le noyau isoquinoléique s'est ouvert par suite d'une rupture azotée analogue à celle que j'ai signalée pour les benzylamines tertiaires.

La diacétylapomorphine fond à 129° ; elle est insoluble dans l'eau, très soluble dans la plupart des solvants organiques, très peu soluble dans l'éther de pétrole. Son pouvoir rotatoire à l'état de chlorhydrate en solution aqueuse est $\alpha_D = -67°,26$. Si on compare ce chiffre à celui indiqué par Pschorr pour le chlorhydrate d'apomorphine (bec Auer, filtre bichromate) $\alpha = -30°,5$, on voit que l'exaltation du pouvoir rotatoire est considérable.

La diacétylapomorphine, neutralisée par l'acide chlorhydrique, fournit des solutions stables qui peuvent être conservées sans subir l'altération bien connue de l'apomorphine.

La toxicité de la diacétylapomorphine par voie sous-cutanée chez la souris (0 milligr. 6 par kilogramme), même si on la calcule en apomorphine (0 milligr. 466), est un peu moindre que celle de l'apomorphine libre (0 milligr. 4). Quant à son action émétique chez le chien, elle est deux fois plus forte que celle de l'apomorphine. Les doses actives sont, en effet, de 0 milligr. 025 par la voie intraveineuse ; 0 milligr. 1 par la voie sous-cutanée et 0 milligr. 225 par la voie intrapéritonéale, alors que les doses actives d'apomorphine sont respectivement 0 milligr. 05 (Eggleston, Hatcher), 0 milligr. 3 (Cuinard) et 0 milligr. 36 (Charles

Richet). A ces doses, la rapidité et l'intensité des effets émétiques sont comparables.

J'ajouterai que les iodométhylates de l'apomorphine et de la diacétylapomorphine, que j'ai préparés par méthylation de la fonction aminée, ont conservé les propriétés émétiques typiques, mais leur activité est au moins 20 fois plus faible. La fonction aminée joue donc un certain rôle, tout au moins au point de vue quantitatif, dans les propriétés émétiques de l'apomorphine. Quant au rôle des fonctions phénoliques, il ne pourra être établi sûrement qu'après étude de la diméthylapomorphine.

§ 3. — Action de l'anhydride acétique sur la nicotine. Éther acétique de l'hydroxyacétylmétanicotine.

(*Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, p. 411.)

Etard, puis Pinner ont déjà étudié l'acétylation de la nicotine, mais ces auteurs n'ont obtenu que l'acétylmétanicotine. Cette base a perdu son carbone asymétrique et ne possède plus de pouvoir rotatoire. Cela tient à ce que, au cours des manipulations des auteurs précités, il y a eu perte d'acide acétique, ce qui entraîne la formation d'une double liaison et supprime la nature asymétrique du carbone sur lequel a eu lieu la rupture azotée.

En faisant agir l'anhydride acétique sur la nicotine vers 170° en tube scellé pendant sept ou huit heures, puis en distillant dans le vide, j'ai obtenu une base qui bout vers 250° sous 20 mm. et qui n'est autre que l'éther acétique de l'hydroxyacétylmétanicotine. Cette base est soluble dans l'eau comme la nicotine elle-même, et elle est douée du pouvoir rotatoire; toutefois elle est dextrogyre alors que la nicotine est lévogyre.

En perfusion sur le cœur isolé de lapin ou sur le cœur de chien *in situ*, cette base n'a produit aucune action caractéristique et elle ne détermine pas, comme la nicotine, les effets typiques d'excitation puis de paralysie des inhibiteurs et enfin des accélérateurs.

§ 4. — Action de l'anhydride acétique sur la thébaïne et sur les divers alcaloïdes morphiniques.

(*Bull. Soc. Chim.* (4), **17**, p. 3 et p. 76.)

Freund a, le premier, étudié l'action de l'anhydride acétique à l'ébullition sur la thébaïne et signalé le dédoublement de cette base en acétylthébaol et en méthylaminoéthanol.

Cette réaction résulte d'une double scission azotée et carbonée dont le mécanisme est resté inexpliqué et dont on ne connaît même pas l'ordre de rupture.

J'ai repris cette étude et constaté, tout d'abord, que le dédoublement de la thébaïne donne bien l'acétylthébaol, mais qu'il fournit le méthylaminoéthanol à l'état d'éther et d'amide acétique bouillant vers 256-258° et de densité à 0° = 1,093.

J'ai pu montrer que cette réaction de dédoublement s'accomplit en trois phases.

Si, en effet, on suit au polarimètre l'action de l'anhydride acétique sur la thébaïne, on constate, pendant les vingt-quatre premières heures, une diminution notable du pouvoir lévogyre, alors que, dans la suite, celui-ci augmente progressivement jusqu'à atteindre plus du double de sa valeur initiale (seconde phase correspondant à la rupture azotée). Si on arrête l'expérience au bout de vingt-quatre heures et qu'on décompose l'anhydride acétique par l'eau, on retrouve toute la thébaïne; il semble donc bien qu'il existe une phase réactionnelle initiale décelable par le polarimètre et consistant en une fixation pure et simple de l'anhydride sur l'azote de l'alcaloïde (*première phase*). La combinaison ainsi formée est dissociable par l'eau, avec régénération de l'alcaloïde. En prolongeant l'action de l'anhydride et en précipitant par l'eau, on obtient un produit huileux, fortement lévogyre et insoluble dans les acides; c'est une amide acétique provenant d'une rupture azotée (*deuxième phase*). Enfin, si on prolonge encore l'action de l'anhydride en excès, cette réaction est suivie d'une dernière rupture carbonée (*troisième phase*) et on obtient finalement l'acétylthébaol et l'éther acétique de l'éthanolméthylacétamide.

Je n'ai pas étudié au point de vue physiologique les deux produits successivement fournis par le dédoublement de la thébaïne dans la deuxième et dans la troisième phase; ces produits ne sont, en effet, solubles qu'en présence d'un excès d'acide acétique et précipitent par addition d'eau.

J'ai fait, par contre, une étude approfondie des alcaloïdes morphiniques, au point de vue de leur mode réactionnel vis-à-vis de l'anhydride acétique, et, par suite, au point de vue de leur constitution chimique. A cet égard, on peut, à côté de la thébaïne, ranger la codéinone et la pseudo-codéinone, qui subissent le même dédoublement par suite d'une double rupture, azotée d'abord, carbonée ensuite.

Parmi les alcaloïdes morphiniques qui ne se dédoublent pas, il faut ranger la morphine, la codéine, la thébaïnone, ainsi qu'un autre dérivé intéressant de la thébaïne, la phénylthébaïne.

La raison d'une différence aussi typique entre les bases dédoublables par l'anhydride acétique, et celles que ce réactif laisse intactes, ne saurait être cherchée ailleurs que dans l'état de saturation différente de l'un des noyaux hexagonaux de leur support phénanthrénique. Lorsque ce noyau est tétra-

hydrogéné, comme dans la morphine et la codéine, l'anhydride acétique ne provoque jamais la rupture à l'azote. Lorsque ce noyau est un cycle parfait, comme la morphothébaïne et l'apomorphine, il y a toujours rupture azotée, parce que ces bases ont le caractère de benzylamines tertiaires. Enfin, lorsqu'il est dihydrogéné (thébaïne) ou qu'il est susceptible de le devenir par énolisation (codéinone, pseudo-codéinone), le caractère aromatique d'un tel noyau prédomine et il y a encore rupture à l'azote. Toutefois la structure dihydrocyclique n'est pas, à elle seule, suffisante pour rendre les alcaloïdes sensibles à l'action de l'anhydride acétique. En effet, l'acétylphénylthébaïne et l'acétylthébaïnone qui contiennent ce noyau ne sont pas dédoublés par ce réactif. Or, ces deux composés ne diffèrent de la thébaïne que par l'absence de l'oxygène pontal.

L'intervention de ce dernier semble donc indispensable pour que la rupture azotée puisse se produire. Il y avait donc lieu de se demander si la rupture du pont oxygéné précède ou suit la rupture de l'atome d'azote; j'ai repris l'étude de cette question et j'ai pu montrer expérimentalement que l'attaque du pont oxygéné est postérieure à la rupture azotée.

En dernière analyse, on peut, au point de vue de leur aptitude à subir une ou deux ruptures par l'anhydride acétique, diviser les alcaloïdes morphiniques en deux groupes :

I. Alcaloïdes isoquinoléiques (apomorphine, morphothébaïne); chez ceux-ci, l'anhydride acétique provoque exclusivement uno rupture à l'azote; mais le noyau phénanthrénique conserve cet azote à l'état d'amide et le produit final reste azoté.

II. Alcaloïdes non isoquinoléiques dont la réactivité dépend de leur état d'hydrogénation : les alcaloïdes tétrahydrocycliques (morphine, codéine, codéthyline) ne subissent aucune rupture. Pour les dihydrocycliques, qui comprennent aussi les tétrahydrocycliques capables de devenir dihydro par énolisation, deux cas se présentent suivant qu'ils possèdent ou non un oxygène pontal; quand celui-ci manque (thébaïnone, phénylthébaïne) l'anhydride acétique ne provoque aucune rupture; quand cet oxygène existe (thébaïne, codéinone, pseudo-codéinone), il y a une rupture azotée, puis carbonée, en même temps qu'une ouverture du pont oxygéné.

Une conclusion importante, au point de vue de la constitution des alcaloïdes morphiniques, se dégage de ces constatations. On sait, en effet, que les derniers travaux de Knorr et de Pschorr ont conduit à admettre que la fixation de la chaîne azotée se fait aux carbones 9 ou 10 du noyau phénanthrénique, sans toutefois pouvoir faire un choix entre ces deux positions. L'analogie que j'ai établie entre les bases morphiniques et les benzylamines tertiaires permet de se prononcer en faveur de la fixation en 9. En effet, si elle se faisait en position 10, tous ces alcaloïdes sans exception devraient être des benzylamines tertiaires, puisque dans toutes ces bases le noyau auquel est attaché le carbone 10 est un cycle parfait (aromatique). Dès lors, aucune différence ne devrait exister entre ces diverses

bases dans leur manière de se comporter vis-à-vis de l'anhydride acétique; or, nous savons que tel n'est pas le cas.

Seule, la fixation de la chaîne azotée en position 9 permet d'expliquer les variations de réactivité contractées, suivant l'état de saturation du noyau auquel est lié le carbone 9 du noyau phénanthrénique.

II. — Phénols.

§ 1. — Isopropylphénols. Thymols synthétiques.

(*Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 316, 729; **7**, 330.)

J'ai décrit une méthode générale permettant de transformer régulièrement en chaînes isopropyliques les groupes carboxylés fixés sur les noyaux aromatiques :

$$Ar - CO^2H \rightarrow Ar - CH(CH^3)^2.$$

Cette méthode comporte les différents stades suivants : éthérification de l'acide et action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'éther-sel ainsi préparé; déshydratation de l'alcool formé et enfin réduction de la chaîne pseudo-allylique :

$$ArCO^2R \xrightarrow{IMgCH^3} ArC(OH)(CH^3)^2 \xrightarrow{-H^2O} ArC(CH^3) = CH^2 \xrightarrow{+H^2} Ar.CH(CH^3)^2.$$

C'est ainsi que l'on peut passer de l'acide benzoïque au *cumène*, dont c'est le meilleur procédé de préparation à l'état de pureté; j'ai pu obtenir de même les ortho-, méta- et paracymène au moyen des acides o., m. et p. toluiques correspondants (*Ann. Ch. Phys.* (8), **10**, 160, 194, 196, 197).

M. Béhal et moi, nous avons appliqué la même méthode aux acides des éthers phénoliques; nous avons ainsi transformé le salicylate de méthyle et les éthers méta- et para méthoxybenzoïques en o., m. et p. méthoxyisopropylbenzène; or, il suffit de déméthyler ces éthers phénoliques par l'acide bromhydrique acétique pour obtenir les phénols correspondants. C'est ainsi que nous avons préparé les trois *isopropylphénols* ortho, méta et para.

L'application de la même méthode à l'acide métacrésotinique nous a conduits à l'obtention synthétique du *Thymol* naturel fusible à 48° :

$$CH^3 - C^6H^3(OH) - CH\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}.$$

Cette étude a été poursuivie par mes élèves. M. Guillaumin a préparé ainsi deux isomères nouveaux, l'ortho et le parathymol dont il a étudié les propriétés pharmacologiques comparativement avec celles du thymol naturel (méta).

M. Le Brazidec a obtenu, de la même manière, un phénol à fonction cétonique : la paraoxyphénylacétone.

§ 2. — **Combinaisons des phénols avec l'hexaméthylène tétramine.**

(*Bull. Soc. Thérap.* (4), **25**, 277.)

Moschatos et Tollens ont, les premiers, en 1892, montré que le phénol forme avec l'hexaméthylène-tétramine une combinaison cristallisée qui contient trois molécules de phénol pour une de base et qui est, par conséquent, un triphénate.

Plus tard, en 1908, la maison Hofmann La Roche a décrit deux combinaisons obtenues avec le gaïacol : l'une, le trigaïacolate d'hexaméthylène-tétramine correspond au triphénate de Moschatos et Tollens; l'autre, le digaïacolate qui correspond à un type nouveau.

Nous avons repris, M. Bouchereau et moi, l'étude des combinaisons des phénols avec l'hexaméthylène-tétramine et nous avons constaté qu'en employant certaines proportions, et surtout en se maintenant dans certaines conditions de température et de concentration, on obtenait les combinaisons diphénoliques qui sont les plus stables.

Parmi les nombreuses combinaisons étudiées par M. Bouchereau et qui ont fait l'objet de sa thèse de doctorat, nous n'avons retenu que le diphénate d'hexaméthylène-tétramine, car c'est ce produit qui offre la plus grande stabilité et qui présente les propriétés les plus intéressantes.

Le diphénate d'hexaméthylène-tétramine, qui contient 57 °/o de phénol, se présente en fines aiguilles incolores et brillantes, fusibles vers 170°, solubles dans 16 parties d'eau froide et dans 4 parties d'eau bouillante, très solubles dans l'alcool à 90°, mais insolubles dans l'éther anhydre.

Après une longue ébullition ou après séjour à l'autoclave, les solutions aqueuses s'altèrent; il y a formation de produits résineux résultant de la condensation du phénol avec le formol provenant de la décomposition de l'hexaméthylène-tétramine; aussi ces solutions ne peuvent-elles être stérilisées à l'autoclave.

Le diphénate possède tous les caractères organoleptiques du phénol, quoique très légèrement atténués; comme le phénol, il exerce sur les muqueuses une action analgésique locale nette et de courte durée; il diffère surtout du

phénol par l'absence absolue de causticité, ce qui le rend beaucoup plus maniable.

Les recherches concernant la toxicité et le pouvoir antiseptique de ce diphénate seront exposées dans la partie pharmacodynamique (voir p. 94).

III. — Amino-alcools et Cholines.

Au cours de mes recherches sur les halohydrines des glycols, j'ai eu l'occasion de préparer de nombreux amino-alcools intéressants au point de vue pharmacologique, car la plupart d'entre eux peuvent servir de support aux fonctions anesthésiques locales.

DIMÉTHYLAMINO$_2$-PHÉNYL$_1$-ÉTHANOL$_1$:

$$C^6H^5 - CHOH - CH^2 - N(CH^3)(CH^3).$$

Cet amino-alcool a été préparé soit par action de la diméthylamine sur l'iodhydrine dérivée du styrolène, soit, ce qui démontre sa constitution, par réduction de la diméthylamino-acétophénone (*Ann. Ch. Phys.* (8), **10**, 348). Le dérivé benzoylé de cette base est anesthésique, son chlorhydrate fond à 210°.

Dans la réaction ci-dessus, il se forme intermédiairement l'oxyde de styrolène, si bien que la structure du produit final n'est point la preuve de la position de l'iode dans l'iodhydrine initiale. Nous avons en effet montré, avec M. FOURNEAU, que l'iodhydrine isomère $C^6H^5.CHI.CH^2OH$ fournit le même amino-alcool à fonction aminée en β et non l'amino-alcool à fonction aminée en α décrit ci-après.

DIMÉTHYL-AMINO$_1$-PHÉNYL$_1$-ÉTHANOL$_2$:

$$C^6H^5 - CH(CH^2OH) - N(CH^3)(CH^3)$$

Cette base a été préparée en réduisant par le sodium et l'alcool absolu le diméthylamino$_2$-phényl$_2$ acétate d'éthyle. Cette base fournit un chlorhydrate fusible à 114° alors que le précédent fond à 147°. Le chlorhydrate ou dérivé benzoylé de cette base fond à 165°; sa saveur est piquante et ses propriétés anesthésiques locales sont manifestes (*Bull. Soc. Chim.* (4), **13**, 979).

DIÉTHYLAMINO$_1$-PHÉNYL$_2$-PROPANOL$_2$:

$$C^6H^5 - C(OH)(CH^3) - CH^2 - N(C^2H^5)(C^2H^5).$$

Ce corps a été obtenu avec le phényl^3-chloro^1-propanol^3 par action de la diéthylamine; il bout à 244°-247° et fournit un dérivé cinnamylé anesthésique dont le chlorhydrate fond à 190°-192° (*Ann. Ch. Phys*: (8), 10, p. 182).

Diméthylamino-p.-tolyl$_2$-propanol$_2$:

$$CH^3 - C^6H^4 - C(OH)(CH^3) - CH^2 - N\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Cet amino-alcool, qui a été obtenu avec l'iodhydrine dérivée du paraméthovinyltoluène, fond à 253°-255°. Le chlorhydrate de son dérivé benzoylé fond à 222° et est doué de propriétés anesthésiques fortes et persistantes.

J'ai préparé les iodométhylates de la plupart des diméthylaminoalcools ci-dessus. Ceux-ci constituent les iodhydrates des cholines correspondantes; je les ai transformés en chlorhydrates; j'ai étudié quelques-uns de ces sels au point de vue de l'action cardio-vasculaire et j'ai constaté que ces produits n'ont pas d'action parasympathique comparable à celle de la choline.

En collaboration avec M. Fourneau, nous avons préparé quelques diméthylaminoalcools correspondant aux chlorhydrines aromatiques Ar—CH^2—CHOH—CH^2Cl. (*Bull. Soc. Chim.* (4), 1, 1231.)

L'un de ces aminoalcools est identique à celui obtenu par mon élève M. Daufresne, à partir de l'iodhydrine dérivée de l'estragol. Le chlorhydrate de son dérivé benzoylé possède également des propriétés anesthésiques très nettes.

$$OCH^3 - C^6H^4 - CH^2 - CHOH - CH^2 - N\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}.$$

Les propriétés de ces composés confirment l'observation de Fourneau que les dérivés benzoylés des aminoalcools sont tous des anesthésiques locaux.

De récentes recherches, entreprises en collaboration avec M. Fourneau, nous ont montré que, pour créer le pouvoir anesthésique local, la fonction éther benzoïque d'un aminoalcool n'est pas absolument indispensable.

Nous avons en effet constaté que la base secondaire (aminoalcool),

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}C(OH) - CH^2 - NH - CH^2 - C(OH)\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

obtenue dans l'action de l'ammoniaque sur la chlorhydrine du phénylméthylglycol ou sur l'oxyde de méthovinylbenzène, est douée de propriétés anesthésiques locales presque aussi intenses que celles des anesthésiques locaux actuellement employés en thérapeutique.

Comme il était à prévoir, le chlorhydrate du dérivé benzoylé de cette base est également un bon anesthésique local, mais nous n'avons pas encore pu étudier comparativement ces deux produits en ce qui concerne l'intensité de leurs effets.

IV. — Phénols et diphénols à chaîne latérale aminée.

(*Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, 819, 928, 932; *Thèse Doctorat médecine*, Paris, Maretheux, 1910.)

C'est à ce groupe des aminophénols qu'appartiennent deux alcaloïdes naturels utilisés en thérapeutique, l'hordénine et l'adrénaline.

$$OH - C^6H^4 - CH^2 - CH^2 - N\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix} \quad , \quad \begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\rangle C^6H^3 - CHOH - CH^2 - NH - CH^3$$

Hordénine. Adrénaline.

Ces alcaloïdes possèdent, tous deux, une chaîne latérale à deux atomes de carbone; aussi me suis-je proposé d'étudier des composés analogues dont la chaîne latérale ne serait constituée que par un seul atome de carbone.

$$OH - C^6H^4 - CH^2 - N\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix} \qquad \begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\rangle C^6H^3 - CH^2 - NH - CH^3.$$

Oxybenzyl diméthylamine. Dioxybenzyl méthylamine.

Ce raccourcissement de la chaîne latérale entraîne dans l'adrénaline la suppression de la fonction alcool et nous verrons plus loin qu'il y a lieu d'en tenir compte dans l'étude de l'action pharmacodynamique de ces nouveaux dérivés; ces composés synthétiques constituent en quelque sorte les premiers termes des séries hordénique et adrénalique, aussi leur étude présente-t-elle un certain intérêt théorique. Nous examinerons successivement la préparation et les propriétés de ces bases phénoliques et celle de leurs homologues et de leurs principaux dérivés ou isomères, en les groupant en deux séries : l'une monophénolique (oxybenzylamines), l'autre diphénolique (dioxybenzylamines).

L'étude physiologique de toutes ces bases sera exposée dans la partie pharmacodynamique (voir page 61).

§ 1. — Paraoxybenzylamines.

La paraoxybenzylamine $OH.C^6H^4.CH^2NH^2$ a été décrite par Salkowski; elle constitue vraisemblablement l'une des trois tyrosamines homologues isolées par A. Gautier et Mourgues des foies de morue.

Son homologue, la *p*-oxyphényléthylamine ou tyramine $OH.C^6H^4.CH^2.CH^2NH^2$

correspond de même à la tyrosamine $C^8H^{11}ON$ de GAUTIER ; cette base a été retrouvée parmi les produits de quelques digestions gastriques aseptiques (LANGSTEIN), ainsi que parmi les substances formées au cours de l'autodigestion aseptique du pancréas (EMERSON) ; enfin la même *p*-oxyphényléthylamine a été isolée de l'extrait d'ergot de seigle, et c'est à la présence de cette base qu'on doit rapporter une partie des effets vasomoteurs de l'ergotine.

La base tertiaire diméthylée correspondante, l'hordénine, a été isolée par M. LÉGER des touraillons d'orge et se trouve douée de propriétés vasomotrices analogues à celles de l'oxyphényléthylamine.

L'importance de ces divers composés au point de vue physiologique m'a conduit à examiner comparativement les différents produits de substitution méthylée à l'azote, non pas dans la série de l'oxyphényléthylamine, mais dans la série de l'oxybenzylamine.

J'ai étudié successivement l'oxybenzylamine déjà isolée par SALKOWSKI, puis ses homologues, l'oxybenzylméthylamine et l'oxybenzyldiméthylamine.

La benzylamine, premier terme de ce groupe, avait déjà été obtenue par FRÉBAULT en réduisant le benzonitrile. J'ai préféré recourir à une autre méthode simple consistant à réduire les oximes des méthoxybenzaldéhydes, puis, à déméthyler ces produits de réduction.

p-*oxybenzylamine*.

$$OH - C^6H^4 - CH^2 - NH^2.$$

Cette base se prépare par déméthylation de la *p*-méthoxybenzylamine ou anisylamine obtenue elle-même, suivant GOLDSCHMIDT, par réduction de l'anisaldoxime par l'amalgame de sodium.

On chauffe cette anisylamine au bain d'huile vers 130° avec 2 mol. d'acide iodhydrique concentré ; on évapore à siccité dans le vide, et le résidu, qui est l'iodhydrate de la base déméthylée, est purifié par deux cristallisations dans l'alcool. Cet iodhydrate fond à 198-200° ; traité par AgCl, il fournit un chlorhydrate fusible à 195°. C'est ce sel que j'ai employé pour mes essais physiologiques ; je ne me suis pas préoccupé d'obtenir la base phénolique libre ; celle-ci a, d'ailleurs, été isolée par GOLDSCHMIDT qui l'obtint cristallisée avec une molécule d'eau et fusible à 95°.

Monométhyl-p-*oxybenzylamine*.

$$OH - C^6H^4 - CH^2 - NH - CH^3.$$

Comme la précédente, cette base se prépare par déméthylation de la *p*-méthoxybenzylméthylamine ; mais celle-ci a été obtenue par une méthode différente consistant à faire agir la méthylamine sur le chlorure de l'alcool anisique.

L'iodhydrate de *p*-méthoxybenzylméthylamine (F. 145°), chauffé avec une molécule d'acide iodhydrique concentré, se transforme en iodhydrate de la base déméthylée; on distille à sec dans le vide et le résidu cristallin est purifié par cristallisation dans l'alcool absolu.

A partir de cet iodhydrate (F. 150°) on prépare le chlorhydrate (F. 190°) qui a servi à nos essais physiologiques.

p-*oxybenzyldiméthylamine* (*homordénine*) : $OH - C^6H^4 - CH^2 - N(CH^3)^2$. — La préparation de cet aminophénol comprend trois phases :

1° L'obtention du chlorure de l'alcool anisique $OCH^3 - C^6H^4 - CH^2Cl$; 2° l'action de la diméthylamine sur ce chlorure et 3° la déméthylation de la nouvelle amine par ébullition avec l'acide iodhydrique.

$$OCH^3 - C^6H^4 - CH^2Cl \xrightarrow{NH(CH^3)} OCH^3 - C^6H^5 - CH^6 - N(CH^3)^2 \xrightarrow[-\ ICH^3]{+\ HI} OH - C^6H^4 - CH^2 - N(CH^3)^2.$$

La *p*-oxybenzyldiméthylamine est une base tertiaire peu soluble dans l'eau, un peu plus soluble dans l'éther, le benzène; elle fond à 112°.

Cette base est l'homologue inférieur de l'hordénine, d'où son nom : homordénine. Ses sels sont très solubles dans l'eau ; le chlorhydrate fusible à 194° a été employé pour mes recherches pharmacodynamiques. L'homordénine et ses sels réduisent instantanément les solutions d'acide iodique, surtout à chaud.

Chauffé quelques heures vers 140° avec de l'anhydride acétique, cet aminophénol se dédouble en donnant naissance au diacétate d'alcool para-oxybenzylique et à de la diméthylacétamide par suite de la rupture azotée que j'ai signalée plus haut comme caractéristique des benzylamines tertiaires.

Hydrate de p-oxybenzyltriméthylammonium.

$$OH - C^6H^4 - CH^2 - N(OH)(CH^3)^3$$

Les sels de cet hydrate quaternaire ne peuvent être obtenus par méthylation directe de la base phénolique ci-dessus, fusible à 112° ; on en prépare l'iodhydrate par déméthylation de l'iodhydrate de triméthyl-p-méthoxybenzylamine qui n'est autre que l'iodométhylate de diméthyl-p-méthoxybenzylamine ci-dessus décrit et fusible à 158°. La déméthylation est conduite comme dans le cas précédent. On obtient ainsi un iodhydrate fusible à 191°; ce sel est transformé par le chlorure d'argent en chlorure de *p*-oxybenzyltriméthylammonium fusible à 98°.

Ce sel réduit également le réactif de Millon et l'acide iodique.

§ 2. — **Dioxybenzylamines.**

Cette étude a été entreprise dans le but de comparer les propriétés physiologiques de deux dioxybenzylamines, dont les substitutions phénoliques occupent des positions différentes. On sait que, dans l'adrénaline, les deux oxhydryles phénoliques sont en 3.4. Il était intéressant de décider si cette position des oxhydryles joue ou non un rôle prépondérant dans l'action physiologique de cette substance.

Toutefois, la préparation d'isomères de l'adrénaline présentant certaines difficultés, il paraissait tout aussi logique de résoudre la question avec des composés plus simples, spécialement avec des dioxybenzylamines, d'autant que l'étude des dioxybenzylamines 1.3.4. secondaire et tertiaire, entreprise antérieurement, m'avait montré que ces bases sont douées des mêmes propriétés sympathicomimétiques que l'adrénaline.

L'étude chimique des deux dioxybenzylamines 1.2.3 et 1.3.4 a été effectuée en grande partie par mon élève M. Douetteau qui en a fait l'objet de sa thèse de doctorat. J'ai, de mon côté, préparé les bases 1.3.4 homologues : la dioxybenzylméthylamine et la dioxybenzyldiméthylamine.

Dioxybenzylamine 1.2.3.

$$\begin{matrix}(2)\ OH \\ (3)\ OH\end{matrix}\!\!>C^6H^3 - CH^2 - NH^2. \quad (1)$$

Cette base a été préparée par M. Douetteau à l'état d'iodhydrate en déméthylant par HI la 2.3-diméthoxybenzylamine résultant de la réduction de l'oxime de l'orthovanilline. Le sel obtenu (F. 149°) est transformé par AgCl en chlorhydrate (F. 186°) qui a servi à mes essais physiologiques. Comme les sels d'adrénaline, ce sel donne, avec le perchlorure de fer, une coloration verte intense (réaction de Vulpian).

Dioxybenzylamine 1.3.4.

$$\begin{matrix}(3)\ OH \\ (4)\ OH\end{matrix}\!\!>C^6H^3 - CH^2 - NH^2. \quad (1)$$

On obtient cette base, comme la précédente, à l'état d'iodhydrate, en déméthylant par HI la 3.4-diméthoxybenzylamine que fournit la réduction de l'oxime de l'aldéhyde vératrique.

L'iodhydrate obtenu fond à 205°; on le transforme par AgCl en chlorhydrate fusible à 172°. C'est ce sel qui a été expérimenté dans mes essais physiologiques; il donne également la réaction de Vulpian au perchlorure de fer.

Dioxybenzylméthylamine 1. 3. 4. — $(OH)^2 - C^6H^3 - CH^2 - NHCH^3$. — L'obtention de cette base comporte les mêmes phases que pour l'homordénine : 1° Préparation de l'alcool vératrique et de son éther chlorhydrique $(CH^3O)^2 C^6H^3 - CH^2 Cl$ fusible à 48°; 2° action de la monométhylamine sur ce chlorure et 3° déméthylation de la base résultante par l'acide iodhydrique. On obtient ainsi la dioxybenzylméthylamine à l'état d'iodhydrate; ce sel est transformé ensuite en chlorhydrate par action du chlorure d'argent.

Le chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine est très soluble dans l'eau; il est soluble dans l'alcool bouillant et cristallise par refroidissement; il fond à 192°. Ses solutions aqueuses colorent en vert les solutions de perchlorure de fer et réduisent lentement l'acide iodique.

Dioxybenzyldiméthylamine 1. 3. 4. — $(OH)^2 - C^6H^3 - CH^2 - N(CH^3)^2$. — On peut obtenir cette base en suivant exactement le procédé employé pour la dioxybenzylméthylamine; mais on peut également partir de l'alcool pipéronylique dont on prépare le chlorure $CH^2O^2 - C^6H^3 - CH^2Cl$ que l'on fait réagir sur la diméthylamine.

Le chlorhydrate de méthylène dioxybenzyldiméthylamine ainsi obtenu est traité par le perchlorure de phosphore; on décompose par l'eau froide, puis à l'ébullition pour saponifier l'éther carbonique et on obtient par évaporation le chlorhydrate cherché.

Le chlorhydrate de dioxybenzyldiméthylamine qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool, fond à 192°; il est très soluble dans l'eau et ses solutions aqueuses colorent en vert le perchlorure de fer.

V. — Alcools phénols à chaîne latérale aminée.

(*Thèse Doctorat Médecine*, Paris, Maretheux, 1910, p. 12.)

Les dérivés que j'ai préparés dans ce groupe possèdent comme l'adrénaline une fonction alcool et une fonction aminée dans la chaîne latérale, mais ils diffèrent de cet alcaloïde parce qu'ils sont monophénoliques et non diphénoliques.

La préparation de ces bases s'effectue à partir des iodhydrines dérivées do l'estragol ou du vinylanisol; mais, tandis qu'avec l'estragol la fixation de IOH par action de HgO + I n'est pas suivie d'une action secondaire de HgO, il n'en est pas de même pour le vinylanisol.

Oxyhordénine : $OH - C^6H^4 - CHOH - CH^2 - N(CH^3)^2$. — Avec le vinylanisol, il faut opérer en solution éthérée maintenue à 0° et effectuer lentement l'addition d'iode; j'ai indiqué également diverses précautions qu'il est indis-

pensable de prendre avant de faire réagir la diméthylamine ; après action de celle-ci, on déméthyle comme on l'a fait avec les bases précédentes.

$$CH^3O.C^6H^4.CH=CH^2 \xrightarrow{IOH} CH^3O.C^6H^4.CHOH.CH^2I \xrightarrow{NH(CH^3)^2} CH^3O.C^6H^4.CHOH.CH^2N(CH^3)^2$$

$$CH^3O.C^6H^4.CHOH.CH^2N(CH^3)^2 \xrightarrow[-CH^3I]{+HI} OH.C^6H^4.CHOH.CH^2N(CH^3)^2.HI.$$

Le sel ainsi obtenu est l'iodhydrate d'oxyhordénine, il fond à 160°, et réduit à froid les solutions d'acide iodique.

Oxyphényldiméthylaminopropanol. — L'éther méthylique de cette base a déjà été signalé plus haut (voir p. 23); j'ai réalisé sa déméthylation en le chauffant trente minutes environ avec l'acide iodhydrique.

L'iodhydrate ainsi obtenu fond à 165-166° ; il réduit comme le précédent la solution d'acide iodique.

L'étude pharmacodynamique de ces produits n'a pas encore été effectuée.

VI. — Série de l'Adaline. α Bromoacidylurées linéaires. Bromo-uréides.

(*Bull. Sc. Pharmacol.*, 28, 155.)

Le terme le plus simple de la série des bromo-uréides, la bromacétylurée, a été découvert par A. Baeyer en 1864.

C'est seulement en 1907 que le premier bromo-uréide, la bromo-isovalérylurée, fut introduit en thérapeutique, par Sam, sous le nom de bromural.

Les propriétés hypnotiques de ce bromo-uréide et de quelques-uns de ses homologues supérieurs ou inférieurs furent étudiées par Van der Eeckhout, qui, déjà, constata que la bromovalérylurée, isomère linéaire de la bromo-isovalérylurée, n'est pas hypnotique ; que les deux bromo-butyrylurées, linéaire et ramifiée, sont également inactives et enfin que la chloro-isovalérylurée est aussi hypnotique que la bromo-isovalérylurée.

Cette étude montrait que les propriétés hypnotiques dépendent, d'une part, du nombre des atomes de carbone et, d'autre part, de la nature ramifiée de la chaîne carbonée.

Trois ans après, en 1910, un nouveau bromo-uréide fut introduit en thérapeutique, l'adaline ou diéthylbromacétylurée ; celui-ci possédait un atome de carbone de plus, et sa chaîne carbonée était ramifiée.

Il y avait donc lieu de se demander si pour la diéthylbromacétylurée, comme pour la bromo-isovalérylurée, l'isomère linéaire serait dénué de propriétés hypnotiques et enfin de rechercher quelles seraient, à ce point de vue, les conséquences de l'allongement de la chaîne carbonée.

C'est en vue de cette recherche que fut entreprise, en collaboration avec M. Ardely, l'étude chimique des α-bromoacidylurées linéaires. Le premier terme qu'il convenait de préparer était l'isomère linéaire de la diéthylbromacétylurée, la bromocaproylurée. Après quoi, nous préparâmes successivement la bromoœnanthylurée, la bromopélargonylurée et la bromolaurylurée.

Aucun de ces bromo-uréides ne s'est montré doué de propriétés hypnotiques.

On trouvera, dans la partie pharmacodynamique, l'étude physiologique de ces substances. Je me bornerai, dans cette partie pharmacologique, à en donner le mode de préparation ainsi que la description des principaux caractères.

Préparation des bromo-uréides linéaires. — Pour cette préparation, on part des acides gras naturels : acide caproïque et laurique du beurre de coco, acide œnanthique que fournit l'oxydation de l'œnanthol provenant de l'huile de ricin; acide pélargonique obtenu par fusion de l'acide undécylénique de ricin. Par le trichlorure de phosphore, ces acides sont transformés en chlorures d'acides; ces derniers fixent directement le brome qui se substitue à un hydrogène en α. Finalement, les chlorures d'acides α-bromés ainsi préparés sont chauffés doucement avec l'urée. Pour isoler le bromo-uréide, on broie le mélange avec un peu d'eau contenant du bicarbonate de soude; l'uréide est insoluble; on essore et on fait recristalliser dans l'alcool.

Propriétés physiques et chimiques. — Les bromo-uréides forment des paillettes ou des aiguilles dont le point de fusion s'élève de 135° pour la bromocaproylurée à 186° pour la bromolaurylurée. Ils sont très peu solubles dans l'eau (bromocaproylurée 0,033 °/₀ à 15°) et les termes élevés sont à peu près insolubles. Ils sont solubles à chaud dans l'alcool ou dans le toluène d'où ils cristallisent par refroidissement.

Par ébullition avec l'eau, les bromo-uréides perdent peu à peu leur brome qu'ils échangent contre un oxhydryle. Par chauffage avec la soude, il y a formation de cyanure alcalin.

VII. —Série du Véronal. Acides barbituriques disubstitués.

(*Journ. Pharm. Chim.*, **25**, 153.)

Malgré la place importante que le véronal a prise en thérapeutique, l'étude chimique de ses homologues ne semble avoir fait aucun progrès depuis le travail initial de Fischer et von Mering en 1904.

En série acyclique notamment, aucun produit nouveau n'a été étudié, si bien que les seuls dérivés connus sont précisément ceux décrits par Fischer, à savoir, parmi les dérivés symétriques, les acides diméthyl-, diéthyl- (véronal), dipropyl- (proponal), diisobutyl- et di-isoamylbarbituriques; parmi les dérivés

dissymétriques les acides méthyléthyl-, méthylpropyl- et éthylpropylbarbituriques.

Par contre, en série aromatique, bien que Fischer eût décrit l'acide dibenzylbarbiturique et constaté, dans cette substance, l'absence de propriétés hypnotiques, on a cherché à créer de nouveaux dérivés et on a réussi, malgré de sérieuses difficultés, à introduire le groupe phényle à la place d'un des éthyles du véronal; on a ainsi obtenu l'acide phényléthylbarbiturique ou luminal (gardénal) dont le succès a été considérable notamment dans le traitement de l'épilepsie.

Enfin, vers 1912, revenant à la série acyclique, on s'est demandé si l'introduction de radicaux non saturés renforcerait ou diminuerait l'activité hypnotique des véronalides. Le remplacement des deux éthyles du véronal par deux allyles a conduit à l'acide diallylbarbiturique (dial) qui paraît être le plus actif des hypnotiques connus.

En définitive, toutes ces tentatives, d'ailleurs couronnées de succès, ont eu pour objectif de remplacer les groupements éthyles du véronal par des groupements nettement différents et non par des groupements de même nature possédant un poids moléculaire plus élevé ou une structure plus ou moins ramifiée.

C'est ce problème que je me suis proposé de résoudre en vue de fixer, sinon l'importance intrinsèque de ces groupements, du moins l'influence de leur poids moléculaire, en vue de donner à la molécule les propriétés physico-chimiques, dont dépend en grande partie le pouvoir hypnotique.

En ce qui concerne les acides barbituriques symétriques, j'ai tenu à préparer l'homologue normal du proponal à savoir l'acide dibutylbarbiturique. Dans ce composé, les propriétés hypnotiques m'ont paru décroître à la fois en intensité et en durée.

Aussi ai-je porté tous mes efforts sur la série des acides barbituriques dissymétriques.

Je me suis limité à l'étude des trois dérivés suivants :

Acide butyléthylbarbiturique,

Acide isobutyléthylbarbiturique,

Acide isoamyléthylbarbiturique.

Mon élève, M. Sommaire, a poursuivi ce travail en vue de sa thèse de doctorat et il a déjà achevé l'étude des deux séries suivantes :

1° *Série méthylée* : acide butylméthylbarbiturique ; acide isobutylméthylbarbiturique ; acide isoamylméthylbarbiturique ;

2° *Série propylée* : acide butylpropylbarbiturique ; acide isobutylpropylbarbiturique ; acide isoamylpropylbarbiturique.

M. Sommaire a également préparé quelques dérivés un peu différents, tels que les acides allyléthylbarbiturique et benzyléthylbarbiturique. Mais, dans la série acyclique, il se propose d'étudier l'acide heptyléthylbarbiturique et de fixer ainsi à

partir de quel nombre d'atomes de carbone le pouvoir hypnotique va en décroissant.

La préparation de ces acides barbituriques est extrêmement simple ; elle consiste, suivant les indications données par Fischer, à condenser les éthers dialcoylmaloniques avec l'urée en présence d'éthylate de sodium. Quant aux éthers dialcoylmaloniques, on les obtient en alcoylant successivement l'éther malonique, d'abord par le bromure d'alcoyle à poids moléculaire le plus élevé, puis par l'autre.

Les acides dialcoylbarbituriques dissymétriques ainsi préparés sont recristallisés dans l'eau légèrement alcoolisée ou non. Leur solubilité dans l'eau varie entre 0,10 et 0,40 °/₀ à 15° et entre 1 et 2 °/₀ à 100°.

Parmi les composés que j'ai étudiés personnellement, l'acide butyléthylbarbiturique

```
          CO — NH
C⁴H⁹      |     |
    \     |     |
      C        CO
    /     |     |
C²H⁵      |     |
          CO — NH
```

a été spécialement envisagé pour l'applieation thérapeutique à cause de ses propriétés hypnotiques plus marquées, qui vont de pair avec de meilleurs coefficients de solubilité dans l'eau et de partage entre l'eau et l'huile.

L'acide *n*-butyléthylbarbiturique ou butyléthylmalonylurée est une poudre blanche, microcristalline, fusible à 127°-128° et possédant une saveur amère ; l'eau en dissout 0 gr. 35 °/₀ à 15° et environ 2 grammes à 100°. Il est très soluble dans les divers solvants organiques, sauf l'éther de pétrole et le sulfure de carbone.

Il se dissout facilement dans la soude étendue ou même dans les alcalis organiques, notamment dans la pipérazine avec laquelle il forme un sel contenant des quantités équimoléculaires de base et d'acide. Ce sel, qui cristallise en aiguilles fusibles vers 150-155°, est soluble dans 15 parties d'eau ; la solution ainsi obtenue peut être injectée par la voie sous-cutanée ou par la voie intraveineuse ; ces injections sont indolores et elles permettent d'obtenir, chez l'adulte, aux doses de 5 à 10 centigrammes un sommeil profond, parfois un peu plus tardif que par la voie buccale, mais dont la durée atteint souvent huit ou dix heures. Par la voie buccale, les doses habituellement efficaces sont, chez l'adulte, de 10 à 20 centigrammes.

L'élimination urinaire de cet acide s'effectue en nature et il suffit, pour l'extraire de l'urine, d'épuiser celle-ci à l'éther acétique après défécation à l'acétate de plomb.

VIII. — Composés organiques du mercure.

(*Bull. Sc. Pharmacol.*, 28, 7.)

La plupart des composés organiques du mercure utilisés en thérapeutique sont des dérivés aromatiques dans lesquels le métal est fixé directement à un carbone du noyau aromatique.

Aucune étude pharmacodynamique systématique de ces dérivés ne paraît avoir été entreprise, tout au moins en ce qui concerne les rapports entre la complication moléculaire du radical carboné et la toxicité ou les propriétés spécifiques de ces composés.

J'ai pensé que cette étude présentait le plus grand intérêt et que, pour la réaliser, il convenait d'examiner, à ce point de vue, les dérivés organiques acycliques du mercure. Chez ces derniers, en effet, on peut faire varier très régulièrement tout à la fois le nombre des atomes de carbone et leur disposition en chaînes ramifiées ou linéaires.

Toutefois je fus étonné de constater que la série de ces dérivés organiques du mercure est mal connue. Je me suis donc efforcé de compléter la série des dérivés linéaires et de préparer quelques dérivés ramifiés dont j'ai confié l'étude à quelques-uns de mes élèves.

J'ai pu ainsi, en ce qui concerne le dipropylmercure, confirmer les constantes de Cahours et décrire son homologue immédiat, jusqu'ici inconnu, le dibutylmercure normal.

Dans la série ramifiée, j'ai fait préparer, par M. Goret, le mercure-isopropyle et moi-même j'ai étudié, en collaboration avec M. Gannagé, deux autres dérivés secondaires : le mercure-cyclohexyle et le mercure-méthyl-cyclohexyle.

Tous ces dérivés ont été préparés par la méthode de Frankland, c'est-à-dire par action de l'amalgame de sodium sur les iodures ou sur les bromures d'alcoyles. J'ai montré, à cette occasion, que les halogénures secondaires réagissent de la même façon que les primaires, mais cependant avec un rendement moindre.

Les propriétés physiques et chimiques de ces corps se rapprochent beaucoup de celles des dérivés organiques du mercure déjà connus : c'est ainsi qu'ils réagissent en solution alcoolique avec les sels de mercure pour donner des composés mixtes bien cristallisés du type RHgX.

L'halogène de ces composés est facilement déplacé par l'oxyde d'argent avec formation d'hydrates basiques RHgOH, tout à fait semblables aux hydrates correspondants de la série acyclique.

Le seul point qui différencie les composés mercuriels à radical secondaire de leurs analogues contenant un radical primaire, c'est leur stabilité moins grande. Tandis que les composés primaires sont assez stables et peuvent être distillés sans décomposition sous la pression ordinaire, les composés secondaires se décomposent assez facilement avec mise en liberté de mercure et ne peuvent être distillés que dans le vide. Enfin, les dérivés à poids moléculaire élevé, le mercure-cyclohexyle et son homologue ne sont même plus entraînables par la vapeur d'eau.

L'étude physiologique de ces composés a été seulement ébauchée. Les composés du type mercure-diacoyle sont insolubles dans l'eau et ne se prêtent pas à une telle étude. Parmi les composés mixtes, les plus solubles et, partant, les plus maniables sont les acétates du type $CH^3—CO^2—Hg—R$, malheureusement leur composition n'est pas toujours régulière; par contre les chlorures $Cl—Hg—R$ ont une teneur en mercure très constante, mais leur solubilité dans l'eau est très faible. C'est donc ces derniers composés qu'il conviendra surtout d'étudier et mes premières recherches ont porté sur la détermination de la toxicité chez la souris par la voie sous-cutanée.

CHAPITRE II

IDENTIFICATION ET CONTROLE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

I. — Ergotinine cristallisée et ergotinine amorphe.

(*Bull. Soc. Thérap.* (4), **25**, 289, 1920.)

Dès 1875, Charles Tanret a extrait de l'ergot de seigle deux alcaloïdes nouveaux, l'un cristallisé, l'autre amorphe, qu'il a désignés sous le nom d'ergotinine cristallisée et d'ergotinine amorphe.

Mû par un scrupule bien légitime et soucieux de ne fournir à la thérapeutique que des médicaments cristallisés toujours identiques à eux-mêmes et facilement contrôlables, Ch. Tanret n'introduisit dans le commerce qu'un seul de ces alcaloïdes, l'ergotinine cristallisée.

En même temps, il mettait à la disposition des physiologistes et des praticiens son précieux alcaloïde, et l'activité de celui-ci se trouvait bientôt mise en évidence par de nombreux travaux, entre lesquels je citerai ceux de Wertheimer et ceux de Plumier.

L'étude de l'ergotinine amorphe fut reprise par KRAFT qui montra ses rapports chimiques avec l'alcaloïde cristallisée et qui l'appela, pour cette raison, hydro-ergotinine.

En 1908, les constituants chimiques de l'ergot de seigle furent l'objet d'un travail approfondi du chimiste anglais BARGER qui isola de nouvelles bases : tyramine, histamine, etc., et qui examina, à son tour, la question de l'ergotinine amorphe; BARGER parvint à préparer quelques sels cristallisés de cette base et à fixer ses principaux caractères ; en collaboration avec DALE, il montra que cette substance est douée de propriétés vasoconstrictives propres et qu'elle peut, en outre, à dose plus élevée, déterminer la paralysie des vasoconstricteurs, à la suite de quoi les effets de l'adrénaline se trouvent renversés.

A cet alcaloïde amorphe, déjà possesseur de deux dénominations, BARGER et DALE donnèrent le nom d'*ergotoxine*. De plus, se basant sans doute sur des essais effectués avec une ergotinine cristallisée vraisemblablement impure ou altérée, ces auteurs prétendirent que l'ergotinine cristallisée est sans activité physiologique tandis que seule l'ergotoxine (ergotinine amorphe) est un vasoconstricteur et un stimulant des fibres lisses utérines.

Ch. TANRET sut faire justice lui-même de ces prétentions, pour le moins exagérées. Pour que TANRET fût dépouillé entièrement de sa découverte, il ne manquait plus qu'un concurrent s'appropriât le nom donné par lui à l'alcaloïde de l'ergot; cette étape fut franchie par une maison allemande qui, en 1919 et 1920, mit en vente, sous le nom d'*ergotinine pure cristallisée*, un produit nullement cristallisé et de teinte jaune rougeâtre qui n'est autre que l'ergotoxine de BARGER et DALE, c'est-à-dire l'ergotinine amorphe de TANRET.

C'est à cette occasion que je fus amené à préciser les caractères distinctifs de ces deux bases : l'une bien cristallisée d'un blanc à peine jaunâtre, l'autre amorphe de teinte chamois plus ou moins foncée. Ces deux bases sont insolubles dans l'eau, mais se dissolvent dans les acides lactique ou phosphorique concentré en quantités équimoléculaires. Les solutions aqueuses ainsi obtenues possèdent des pouvoirs rotatoires caractéristiques à savoir $\alpha_D = + 335°$ pour l'ergotinine cristallisée et $\alpha_D = + 175°$ pour l'ergotinine amorphe, pris l'un et l'autre en solution alcoolique à 1 p. 200 (TANRET).

Je me suis également occupé de rechercher si ces deux bases présentent des différences notables dans leurs propriétés physiologiques. L'étude de leur toxicité et de leurs effets vasoconstricteurs, dont je rapporte les résultats ci-dessous, m'a montré que ces deux bases sont douées d'une activité comparable qualitativement aussi bien que quantitativement.

a) TOXICITÉ. — Les doses mortelles de ces deux produits sont sensiblement les mêmes. *Voie sous-cutanée* : Souris, 1 gr. 50 par kilogramme; Cobaye, 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kilogramme. *Voie intraveineuse* : Lapin, 0 gr. 009 par kilogramme.

Avec ces doses, la mort ne survient que tardivement (après douze heures environ), mais dans les mêmes conditions pour les deux substances. Par la voie sous-cutanée, l'intoxication ne s'accompagne d'aucun symptôme apparent; par contre, dans l'introduction par la voie intraveineuse, il se produit, dès le début, des phénomènes caractéristiques de contractures spasmodiques des quatre membres.

b) Action vasoconstrictive. — Les effets vasoconstricteurs de l'ergotinine et de l'ergotoxine sont comparables; les doses de 1/2 milligr. et de 1 milligr. par kilogramme d'animal sont déjà très actives : élévation durable de la pression artérielle (1 à 3 ctm de mercure) et diminution concomitante du volume du rein. Cette constatation, qui ne fait que confirmer pour l'ergotinine, les travaux antérieurs de Wertheimer et ceux de Plumier, me permet d'affirmer avec Tanret que l'ergotinine cristallisée n'est pas, comme l'ont prétendu certains auteurs, une substance inactive au point de vue vasomoteur.

Quant à la paralysie des vasoconstricteurs qui est produite chez le chien par les doses fortes d'ergotoxine (5 milligr. par kilogramme) et qui permet d'obtenir le renversement des effets de l'adrénaline (Barger et Dale), on la réalise également avec l'ergotinine cristallisée à des doses identiques.

En définitive, la caractérisation des deux ergotinines cristallisée et amorphe est possible par les seules méthodes physiques et chimiques. Le contrôle physiologique de ces deux alcaloïdes ne permet pas d'établir entre eux de distinction bien nette; il nous montre au contraire qu'ils ont des propriétés identiques et qu'ils peuvent être employés l'un et l'autre en thérapeutique aux mêmes usages et avec la même posologie, mais à condition d'attribuer, à chacun de ces alcaloïdes, le nom qui lui est propre.

II. — Atropine et hyoscyamine.

(*Bull. Soc. Thérap.*, **26**, 144, 1921.)

On connaît parfaitement aujourd'hui les relations qui existent entre l'atropine et l'hyoscyamine. Ces alcaloïdes sont des isomères optiques; l'un, l'hyoscyamine, est l'isomère gauche, et l'autre, l'atropine, est le racémique, c'est-à-dire un composé à parties égales d'hyoscyamines gauche et droite.

Comme dans tous les cas d'isomérie optique, on peut passer d'une forme à l'autre. L'atropine se laisse en effet dédoubler par certains acides actifs en ses deux composants, les hyoscyamines droite et gauche et, inversement, ces hyoscyamines se racémisent avec la plus grande facilité en régénérant plus ou moins complètement l'atropine.

Cette grande aptitude de l'hyoscyamine à la racémisation est l'une des causes pour lesquelles cet alcaloïde a été le plus souvent isolé à l'état d'atropine et non point à l'état d'hyoscyamine, bien que cette dernière soit la seule forme existant dans les végétaux puisque, pour les corps à poids moléculaire élevé, la nature ne crée que des isomères actifs, et l'un seulement de ces isomères.

Depuis longtemps déjà, cependant, on avait signalé que la belladone ne contient pas d'atropine mais seulement de l'hyoscyamine (Schering 1860, J. Regnault 1887, Schmidt 1888, Hesse 1891); néanmoins, l'opinion courante tendait à maintenir l'atropine comme l'alcaloïde de la belladone, et l'hyoscyamine comme l'alcaloïde principal de la jusquiame.

Tout récemment, M. Goris a montré, à nouveau, que l'hyoscyamine est bien le principal alcaloïde des solanées à atropine et que c'est seulement par suite de manipulations incorrectes qu'a lieu la racémisation qui fait apparaître l'atropine.

On peut donc se demander s'il n'y aurait pas lieu de substituer l'hyoscyamine, c'est-à-dire l'alcaloïde naturel, à l'atropine son produit de racémisation.

Au point de vue physiologique et thérapeutique, cette substitution ne paraît présenter aucun inconvénient, à condition de tenir compte de ce fait que l'hyoscyamine lévogyre, qualitativement identique à l'atropine, est plus active que cette base dans ses effets sur la pupille et sur les terminaisons du vague (J. Regnauld, Cushny).

Laidlaw, qui a étudié comparativement les deux inverses optiques, a constaté que l'hyoscyamine gauche, est 100 fois plus active que son isomère droit en ce qui concerne l'action sur la pupille et 25 fois plus active en ce qui concerne ses effets paralysants sur les terminaisons du vague cardiaque. Il en résulte, ainsi que l'avait déjà observé Cushny, que l'atropine est deux fois moins active que l'hyoscyamine naturelle lévogyre. Moi-même, dans plus de cent expériences où j'ai eu à réaliser l'atropinisation du chien en vue de l'étude des préparations adrénaliniques, j'ai constaté que les doses de sulfate d'hyoscyamine de 0 milligr. 03 à 0 milligr. 04 par kilogramme suffisent à paralyser le vague cardiaque, alors qu'il faut des doses de 0 milligr. 06 à 0 milligr. 07 avec le sulfate d'atropine pour produire le même effet.

Toutefois, tandis que ces deux alcaloïdes, atropine et hyoscyamine, présentent de telles différences d'intensité en ce qui concerne leurs effets périphériques, ils semblent se comporter avec une activité sensiblement égale dans leur action toxique sur le système nerveux central (Cushny); il en résulte que l'hyoscyamine n'est pas plus toxique que l'atropine, tout en possédant, dans ses effets utilisables en thérapeutique, une activité deux fois plus grande. Il s'ensuit qu'au point de vue médical la substitution proposée ci-dessus ne présente que des avantages.

Au point de vue économique, cette substitution est également très avantageuse, puisqu'elle évite une manipulation toujours onéreuse et qu'elle permet

de dépenser des quantités deux fois moindres d'un produit pour lequel nous sommes tributaires de l'étranger (jusquiame d'Égypte et des Indes).

Au point de vue chimique, la question mérite d'être examinée de plus près. Il ne semble pas, à première vue, qu'on puisse faire d'objection sérieuse à l'emploi de l'hyoscyamine en thérapeutique; en effet, cet alcaloïde est aujourd'hui bien décrit et peut, grâce à son pouvoir rotatoire fixé récemment par Goris ($\alpha_D = -22°$) être plus facilement contrôlé que l'atropine elle-même.

On peut d'ailleurs le caractériser encore soit par son chloroaurate (Regnauld), soit par son oxalate fusible à 176° (Carr et Reynolds).

Comme pour l'atropine, le sel destiné à la thérapeutique est le sulfate qui cristallise avec 2 molécules d'eau et qui correspond à la formule $(C^{17}H^{23}O^{3}N)^{2}SO^{4}H^{2} + 2H^{2}O$; ce sel fond à 206° et il présente en solution aqueuse un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -26°80$.

C'est surtout en oculistique que l'emploi de ce sel pourrait être facilement réalisé en adoptant les concentrations de 1 p. 400 et 1 p. 500, au lieu des solutions à 1 p. 200 ou pour 250 de sulfate d'atropine. Toutefois, il convient de faire observer que les effets de mydriase et de paralysie de l'accommodation obtenus avec l'hyoscyamine ne diffèrent pas de ceux produits par une dose double d'atropine; aussi le mydriatique idéal, produisant des effets rapides et intenses mais de courte durée, reste-t-il encore à trouver.

Pour ce qui concerne l'usage interne de l'hyoscyamine, on est en droit d'espérer que la supériorité quantitative que présente cet alcaloïde sur l'atropine se manifestera non pas seulement dans les effets paralysants de ces alcaloïdes sur le vague cardiaque, effets qui seuls jusqu'ici ont été étudiés expérimentalement, mais aussi dans leurs effets paralysants sur les terminaisons motrices du vague pulmonaire (traitement de l'asthme) et dans leurs effets tantôt paralysants sur les terminaisons du vague intestinal (constipation saturnine), tantôt excitants sur le plexus d'Auerbach (constipation atonique).

III. — Glucosides des Strophantus. Ouabaïne et Strophantines.

(*Bull. Acad. Méd.*, **85**, 187; *Journ. Pharm. et Chim.* (7), **23**, 473; **25**, 73; *Bull. Sc. Pharmacol.*, **29**, 68, 123, 184.)

Jusqu'à ces dernières années, la question des glucosides des Strophantus est restée des plus confuses. Elle s'est considérablement simplifiée depuis que le professeur Vaquez a introduit en thérapeutique, sous le nom d'*ouabaïne* (1) qui

(1) L'adoption du nom « ouabaïne » pour le glucoside du *Strophanthus gratus* avait déjà été préconisée par tous les pharmacologues (Hatcher 1909, Goris 1912). Ce nom a même été adopté par la Pharmacopée américaine, mais le seul glucoside officinal aux Etats-Unis pour l'emploi thérapeutique est toujours la strophantine amorphe.

ne saurait prêter à confusion, la strophantine cristallisée provenant du *Strophanthus gratus* ou Strophantus glabre.

A côté de ce glucoside bien défini, toujours identique à lui-même, les autres glucosides provenant des Strophantus Kombé et hispidus ont conservé le nom de *Strophantines*, si bien qu'entre ces deux glucosides aucune erreur de dénomination ne saurait désormais se produire.

Toutefois, les strophantines elles-mêmes sont très nombreuses, non seulement parce que les deux principaux strophantus, le Kombé et l'hispidus, fournissent des glucosides différents, mais aussi parce qu'à chacun de ces strophantus correspondent deux glucosides, l'un cristallisé, l'autre amorphe.

Pour bien éclairer cette question et pour essayer de la clarifier, j'ai commencé par collationner toutes les données de la littérature, et j'ai rassemblé en un tableau général toutes les constantes indiquées par les divers auteurs.

Ce premier travail de classement m'a permis d'établir que pour l'ouabaïne toutes les constantes chimiques sont concordantes et qu'il n'y a aucune divergence concernant l'origine et l'individualité de ce glucoside.

Pour les strophantines, au contraire, les constantes sont assez divergentes, et il est difficile de rapporter ces glucosides à un type unique, bien que la strophantine cristallisée du Strophantus Kombé apparaisse comme le glucoside le mieux caractérisé de ce groupe.

D'ailleurs, je me suis bientôt aperçu que ces distinctions étaient superflues. Il résulte, en effet, d'une enquête à laquelle je me suis livré, qu'il n'existe dans le commerce de la droguerie qu'une seule strophantine, la strophantine amorphe du Kombé.

Il me restait donc, pour achever mon travail d'identification, à préciser les caractères physiques et chimiques (et éventuellement physiologiques), susceptibles de différencier l'ouabaïne de la strophantine amorphe du Kombé.

Ce sont ces caractères distinctifs que je vais exposer dans les lignes suivantes.

§ 1. — **Ouabaïne.**

Forme cristalline. — La forme cristalline de *l'ouabaïne* est des plus caractéristiques ; lames quadrilatères du système orthorhombique (Hardy et Gallois), lamelles incolores et transparentes à quatre côtés (Catillon), lames de forme rectangulaire, le plus souvent minces et transparentes, parfois plus épaisses et opaques (Arnaud).

Pour obtenir ces cristaux (voir fig. 1) il suffit de laisser s'évaporer lentement à la température ordinaire, les solutions aqueuses saturées *d'ouabaïne*.

Parfois ces cristaux quadratiques sont accompagnés de lames rectangulaires allongées, qui se groupent en croix sur les quatre côtés du carré initial, ou même

plus rarement en faisceau étoilé. On peut ainsi caractériser *l'ouabaïne* de ses solutions commerciales à condition qu'elles ne contiennent pas de chlorure de sodium; six ou huit ampoules à 1/2 milligramme par centimètre cube sont suffisantes; on concentre dans le vide jusqu'à 1/4 centimètre cube et on introduit celui-ci dans un petit tube très étroit, on abandonne à cristallisation en amorçant s'il y a lieu. Après une dizaine de jours le liquide contient déjà, le plus souvent, un grand nombre de cristaux et l'on peut voir la cristallisation s'amorcer ou s'achever sur une lamelle qu'on examine au microscope.

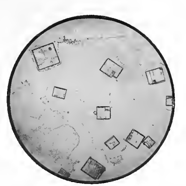


Fig. 1. — Cristaux quadratiques d'ouabaïne.

Pouvoir rotatoire. — L'ouabaïne est lévogyre. Des chiffres d'Arnaud et de Thoms, on peut fixer, pour *l'ouabaïne* anhydre en solution à 1 °/₀, le pouvoir rotatoire moyen $\alpha_D = -30°6$. Par le calcul, on peut en déduire pour *l'ouabaïne* cristallisée, à une concentration d'environ 1,25 °/₀, le chiffre de $\alpha_D = -24°1$.

Les divers échantillons que j'ai examinés possédaient le pouvoir rotatoire $\alpha_D = -25°$ en solution à 2 °/₀ et $\alpha_D = -24°$ en solution à 1,25 °/₀. Pour faire cette détermination, il suffit d'opérer sur 20 à 25 centigrammes de substance qu'on dissout dans 16 ou 20 centimètres cubes d'eau.

Réaction colorée avec l'acide sulfurique concentré. — La réaction colorée la plus caractéristique est celle que donne l'*ouabaïne* avec SO^4H^2 concentré (réactif de Helbing pour la *strophantine*) et qui a été signalée pour la première fois par Catillon; cette réaction, qui est d'un rose jaune ou d'un rouge plus ou moins

marqué, se manifeste différemment suivant qu'on emploie l'*ouabaïne* en nature ou en solution aqueuse.

a) Avec l'*ouabaïne en nature*, soit qu'on projette des traces de ce glucoside sur une goutte d'acide sulfurique placé dans une capsule de porcelaine, soit qu'on touche avec une baguette plongée dans SO^4H^2 le point où une goutte de solution aqueuse d'*ouabaïne* s'est évaporée à siccité, on obtient, sinon instantanément, du moins après un temps très court, une légère teinte rose ou jaune brun pâle qui va en s'accentuant; on peut caractériser ainsi jusqu'à un ou deux millièmes de milligramme d'*ouabaïne*. La chaleur facilite cette réaction qui devient alors immédiate et plus sensible. C'est la réaction la plus spécifique et la plus parfaite que nous connaissions pour l'*ouabaïne*. Elle offre l'avantage de pouvoir être effectuée en présence de chlorure de sodium; le gaz chlorhydrique qui se dégage dans la réaction ne nuit pas à la coloration.

Il est intéressant de remarquer qu'avec les acides à 90 °/₀, la réaction colorée de l'*ouabaïne* n'a plus lieu, ce qui constitue une réaction de différenciation précieuse puisqu'elle est positive avec les *strophantines du Kombé* et qu'elle est négative avec l'*ouabaïne*.

b) Avec les *solutions d'ouabaïne*, la réaction peut être pratiquée avec des dilutions au millième ou même à 1 p. 2.500 en introduisant 1 centimètre cube de cette solution à la surface de l'acide sulfurique concentré (Thoms) contenu dans un tube à essai. On observe dans ces conditions un anneau rosé qui se maintient à la partie supérieure de l'acide, tandis que, superposé à cet anneau et placé à la partie inférieure de la couche aqueuse, apparaît, un peu plus tardivement, un anneau verdâtre. J'ai précisé le degré de sensibilité de cette réaction; elle est encore perceptible avec des dilutions à 1 p. 2.500 et même à 1 p. 3.000; elle est donc moins avantageuse que la précédente, mais elle est largement suffisante, car les solutions d'*ouabaïne* du commerce sont rarement à un titre inférieur à 1 p. 2.500.

Saveur des solutions d'ouabaïne. — L'ouabaïne est très faiblement amère. Dans ses solutions aqueuses, cette amertume est encore légèrement perceptible pour les dilutions au cinq centième; elle ne l'est plus dans les dilutions plus élevées, même lorsqu'on évapore une ou plusieurs gouttes de ces solutions et qu'on place le résidu d'évaporation sur la pointe de la langue.

Toxicité de l'ouabaïne. — A. *Voie sous-cutanée* : a) *Souris* D. M. (dose sûrement mortelle), 12 à 13 milligrammes par kilogramme; D. m. (dose minima parfois mortelle), 10 milligrammes par kilogramme; D. S. (dose sublétale), 9 milligrammes par kilogramme. Avec les doses plus faibles (à partir de 5 milligrammes par kilogramme), on observe des phénomènes paralytiques très caractéristiques, l'animal est comme anesthésié et c'est seulement après 30 ou 60 minutes, suivant la dose, qu'il revient à l'état normal. b) *Cobaye*. D. M. 0 mgr. 28 par kilogramme; D. m. 0 mgr. 25; D. S., 0 mgr. 22.

B. *Voie intraveineuse* : a) *Lapin*, D. M., 0 mgr. 23 par kilogramme; D. m., 0 mgr. 21 ; D. S., 0 mgr. 20. b) *Chien* D. M., 0 mgr. 15; D. S., 0 mgr. 12.

De toutes ces déterminations de toxicité, c'est celle par la voie intraveineuse chez le chien qui m'a paru le plus fixe et le plus sûre, à condition de l'effectuer dans des conditions toujours identiques.

Grâce à ces chiffres de toxicité, il m'a été possible de constater la stabilité de l'ouebaïne et de ses solutions dlluées, même après stérilisetion à l'autocleve, surtout si l'on a eu soin de conserver ces solutione dans des verres neutres ou de neutreliser par avence l'elcelinité du verre par l'introduction, dens ces solutions, de mélenges salins amortisseurs.

§ 2. — **Strophantine amorphe du Strophantus Kombé.**

Aspect au microscope. — Tandis que la strophentine cristallisée du Kombé se présente sous le forme d'aiguilles prismatiques ou de lamelles allongées groupées en faisceaux étoilés, la strophantine amorphe n'offre eu microscope aucun aspect caractéristique.

Pouvoir rotatoire. — Les strophantines sont dextrogyres, mais leur pouvoir rotatoire est variable. Cependant, pour la strophantine cristallisée du Kombé, on peut edopter le pouvoir rotatoire assez constant voisin de $\alpha_D = +29°$ (en solution à 1 p. 100); meis pour les strophentines amorphes du commerce, ce pouvoir rotetoire oscille entre $+14$ et $+17°$, alors que pour les strophantines amorphes décrites dans le littéreture ces écarts sont beaucoup plus considérebles.

Réaction colorée avec l'acide sulfurique concentré. — Cette réaction est due à Helbing. Dens sa forme la plus simple, elle consiste à projeter un cristal de strophantine sur une goutte d'acide sulfurique concentré placée sur une cepsule de porceleine, ou encore à verser une goutte du même acide sur une trece de glucoside. Il se forme immédiatement une coloration d'un vert intense, qui peut passer ultérieurement eu brun rouge.

J'ei répété cette réaction sur mes échantillons de strophantine cristallisée et amorphe; elle s'est toujours montrée nettement positive, même avec des traces de glucoside. J'ai d'ailleurs précisé le degré de sensibilité de cette réaction en déposent sur quelques capeules de porcelaine une goutte de solutions diversement titrées; cheque goutte correspondait à 1/500, 1/750, 1/1.000 de milligramme de glucoside; après dessiccation à froid ou à douce température, le résidu sec donnait encore une coloration nette avec une goutte de SO^4H^2. On peut donc, par cette méthode, caractériser 1/1.000 de milligramme de strophan-

tine cristallisée ou amorphe. Dragendorff, par projection du glucoside dans l'acide concentré, avait fixé la limite de sensibilité à 5/1.000 de milligramme.

Quand la strophantine est dissoute, on peut placer la solution aqueuse de glucoside au-dessus de l'acide sulfurique concentré contenu dans un tube à essai. Dans ce cas, on obtient avec les dilutions limites (1 p. 5.000 ou 1 p. 10.000) des deux strophantines cristallisée et amorphe, une teinte jaune verdâtre pâle qui est d'autant plus verte que la teneur en glucoside est plus grande.

Saveur des solutions de strophantine. — Les strophantines des *Strophanthus kombe* et *hispidus* sont douées d'une amertume intense; il en est de même de la cymarine, autre glucoside de la même famille. Cette saveur amère est encore perceptible dans les dilutions à 1 p. 2.000 ou même à 1 p. 2.500, qui sont précisément les titres des solutions injectables. Cette amertume peut servir à différencier les strophantines de l'ouabaïne. Pour augmenter la sensibilité de cet essai, on peut évaporer sur une lamelle une ou plusieurs gouttes de solutions au dix-millième et goûter avec la pointe de la langue le résidu d'évaporation.

Toxicité des strophantines. — Chez le chien avec thorax ouvert et respiration artificielle, la dose mortelle, c'est-à-dire produisant l'arrêt du cœur en dix ou vingt minutes est de 0 milligr. 11 par kilo pour la strophantine cristallisée et de 0 milligr. 17 à 0 milligr. 19 pour les diverses strophantines amorphes. On voit que ces chiffres ne sont pas assez différents des doses mortelles d'ouabaïne pour permettre une différenciation bien nette.

IV. — Contrôle physiologique de l'adrénaline et des préparations de surrénales.

(*C. R. Ac. Sc.*, **161**, 36; *Journ. Pharm. et Chim.*, **23**, 219, 313, 367; **25**, 234.)

Lorsque j'ai entrepris mes recherches sur la valeur comparative des adrénalines par la méthode physiologique, je n'avais en vue que l'étude des rapports entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique.

C'est seulement depuis 1919 que j'ai orienté ces recherches vers le contrôle des produits fournis à la thérapeutique non seulement comme adrénalines naturelles ou synthétiques, mais aussi comme préparations opothérapiques de surrénales.

En ce qui concerne les adrénalines, j'avais en effet, été saisi officiellement de fraudes grossières comme celle consistant dans l'addition, à cet alcaloïde, de 40 à 60 p. 100 de phosphate ammoniaco-magnésien. D'autre part, j'avais égale-

ment eu entre les mains des adrénalines de pureté chimique suffisante, mais dont l'activité physiologique se trouvait être moitié moindre que celle de l'adrénaline officinale; il s'agissait de produits d'origine synthétique n'ayant pas été soumis, comme ils auraient dû l'être, au dédoublement par cristallisation des tartrates; c'étaient des adrénalines racémiques et non point de l'adrénaline officinale, puisque, d'après le Codex de 1908, l'adrénaline, qu'elle soit d'origine naturelle ou synthétique, doit toujours être lévogyre.

En ce qui concerne les préparations de surrénales, mon attention avait été également mise en éveil par divers produits spécialisés qui ne produisaient, après injection intraveineuse chez le chien, aucune modification vasomotrice.

Je fus ainsi amené à m'occuper du contrôle physiologique de l'adrénaline et des produits surrénaliques du commerce et à mettre au point la méthode que j'avais déjà utilisée pour mes recherches antérieures. Je décrirai successivement cette méthode et les résultats que j'ai obtenus avec les adrénalines et les extraits de surrénales.

Méthode d'essai physiologique de l'adrénaline et des produits surrénaliques. — La meilleure méthode d'essai physiologique des produits surrénaliques consiste dans l'étude comparative, sur le même animal préalablement atropinisé, des variations de la pression artérielle consécutives à l'injection intraveineuse de ces produits. Ces variations sont inscrites sur un cylindre enregistreur et leur superposition en permet la comparaison. Elles traduisent réellement l'activité vasoconstrictive spécifique de l'adrénaline, car la pression artérielle est, comme on le sait, en majeure partie fonction de la vasoconstriction périphérique. C'est d'ailleurs la méthode qui a été adoptée par la Pharmacopée des Etats-Unis dans l'essai biologique de la poudre surrénale.

L'animal qui fournit les meilleurs résultats est le chien. On place à demeure dans la veine saphène une canule qui permet d'effectuer ultérieurement toutes les injections intraveineuses qui sont nécessaires. L'anesthésie est obtenue par l'injection de choralose (10 centigr. par kilogramme d'animal) dissous dans 50 fois son poids d'eau physiologique tiède. On prépare alors la carotide dans laquelle on introduit une canule; celle-ci est mise en relation, au moyen d'un tube de caoutchouc rempli de solution anticoagulante, avec un manomètre à mercure muni d'un style inscripteur qui vient frotter sur un cylindre enregistreur. L'animal est alors atropinisé par l'injection de 1 milligr. par kilogramme de sulfate d'atropine qu'on dissout dans quelques centimètres cubes d'eau. De cette façon, la courbe produite par l'adrénaline est d'une netteté parfaite, car elle n'est pas troublée par les grandes oscillations dues à l'excitation du vague.

Pour effectuer le contrôle physiologique des adrénalines ou des produits surrénaliques, il est indispensable de posséder une adrénaline type dont on a

soigneusement vérifié la pureté par le polarimètre et par l'analyse chimique. On utilise de préférence les solutions à 1 p. 10.000.

Sur l'animal préparé comme il a été dit ci-dessus, on fait plusieurs injections

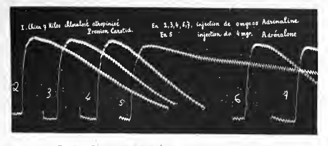


Fig. 2. — Dosage physiologique des substances adrénaliniques.

Tracé n° I. Courbes de la pression artérielle (réduction de moitié). Chien 7 kilos, chloralosé atropinisé.
En 2, 3, 4, 6 et 7, injection de 0 milligr. 05 d'adrénaline; les courbes sont identiques.
En 5, injection de 4 milligr. d'adrénalone; la courbe est moins élevée mais de durée beaucoup plus longue.

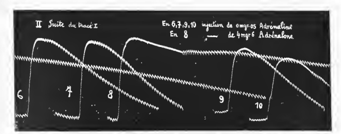


Fig. 3. — Dosage physiologique des substances adrénaliniques.

Tracé n° II (suite du tracé n° I). Comme dans le tracé précédent, les injections sont espacées de 5 en 5 minutes. Les courbes 6 et 7 sont reproduites dans les deux figures. En 6, 7, 9 et 10, injection de 0 milligr. 05 d'adrénaline, les courbes 9 et 10 tendent à décroître. En 8, injection de 4 milligr. 6 d'adrénaline ; la courbe est plus élevée que celles qui l'encadrent; la durée est toujours beaucoup plus longue. D'après ces résultats l'adrénaline est 80 fois plus active que l'adrénalone.

de quelques dixièmes de centimètres cubes (dilués dans 2 cm³ d'eau physiologique), de manière à déterminer par tâtonnement la quantité de solution qui produit chez l'animal en expérience l'élévation de pression la plus convenable

(6 à 8 ctm., ce qui correspond à une augmentation de pression de 12 ou 16 ctm. de mercure); c'est cette quantité ou une quantité légèrement supérieure qui servira de dose étalon dans les essais comparatifs. En général, il suffit de 2, 3 ou 4 dixièmes, soit 0 milligr. 02, 0 milligr. 03 ou 0 milligr. 04 d'adrénaline.

Quand on a ainsi fixé la dose étalon et qu'on s'est assuré de la constance de ses effets, on cherche à déterminer par tâtonnement la dose de la solution à essayer qui est capable de produire un effet analogue. Quand cet effet est atteint, on intercale la dose ainsi trouvée ou des doses très voisines entre deux injections de la dose étalon (voir fig. 2 et fig. 3); on répète plusieurs fois cette opération en faisant varier légèrement les quantités de la solution essayée. C'est seulement quand l'opération est terminée que l'on peut, sur le tracé fixé au vernis, comparer très exactement par superposition les effets obtenus. Les résultats obtenus sont contrôlés par de nouveaux essais sur un second animal.

§ 1. — Adrénalines.

J'examinerai successivement les résultats donnés par le contrôle des adrénalines en nature et des solutions d'adrénaline.

1° *Adrénalines en nature.* — Pour les *adrénalines lévogyres*, les résultats fournis par le dosage physiologique vont très régulièrement de pair avec ceux fournis par la détermination du pouvoir rotatoire. On pourra donc, pour apprécier la valeur de ces adrénalines, recourir à l'une ou à l'autre méthode.

Toutefois, tandis que la méthode physiologique ne nécessite que de petites quantités de produit, mais reste toujours d'une sensibilité ne permettant pas une approximation à moins de 5 % près, la méthode polarimétrique, qui exige, il est vrai, au minimum, 2 centigr. de produit, présente l'avantage d'être de plus en plus sensible à mesure qu'on augmente le titre de la solution examinée et qu'on l'observe avec un tube polarimétrique plus long.

C'est ainsi qu'avec un tube de 20 ctm. de longueur et avec une solution au centième (20 centigr. d'adrénaline pour 20 cm³ d'eau acidulée), toute erreur de lecture d'une minute entraîne un écart d'environ 2 %; par contre, avec des solutions à 5 % et avec un tube de 50 ctm. de longueur, les erreurs de lecture d'une minute ne se traduisent plus que par un écart d'un millième environ. D'ailleurs, il convient d'ajouter que l'examen polarimétrique ne saurait dispenser de procéder aux essais chimiques habituels : point de fusion, analyse élémentaire de l'azote et du carbone; car il existe, ainsi que je l'ai signalé, des adrénalines lévogyres synthétiques, isomères ou homologues de l'adrénaline officinale, et c'est seulement par un ensemble de caractères physiques et chimiques que peut être assurée une identification rigoureuse.

En définitive, dans le cas des adrénalines dont on possède en quantité

suffisante des échantillons en nature, on pourra le plus souvent se contenter du contrôle physique et chimique, et l'essai physiologique ne constituera dans ce cas qu'un contrôle précieux mais non indispensable.

Pour les *adrénalines racémiques*, la méthode physiologique est seule applicable. Toutefois, j'estime que ces produits ne devraient pas être autorisés non seulement parce que leur contrôle est difficile, mais surtout parce que leur activité est deux fois moindre que celle de l'adrénaline naturelle, et que ce serait introduire en thérapeutique une complication inutile et même dangereuse.

2° *Solution d'adrénaline.* — Comme pour l'adrénaline en nature, j'ai étudié comparativement le contrôle physiologique et l'examen polarimétrique. Le contrôle des solutions d'adrénaline par le polarimètre peut être relativement suffisant si l'on dispose d'au moins 80 cm³ de solution au millième qu'on peut concentrer dans le vide jusqu'à un volume de 15 ou 20 cm³, de façon à avoir une déviation facilement appréciable. Dans ces conditions, l'essai physiologique et l'examen polarimétrique paraissent avoir une valeur sensiblement égale. Mais lorsqu'on ne possède que de très petites quantités de solution d'adrénaline, la méthode physiologique reste seule applicable. Je rappellerai, en effet, que le plus souvent pour un chien de taille moyenne (10 kilogr.), il suffit de 0 milligr. 04 ou 0 milligr. 06 d'adrénaline pour obtenir une ascension convenable de 5 à 8 cm. De sorte qu'avec un demi-centimètre cube de solution au millième, on peut faire une dizaine d'injections, c'est-à-dire largement de quoi pratiquer les essais comparatifs sur deux ou trois animaux.

J'ai observé que la concentration à froid sur le vide sulfurique n'altère sensiblement pas l'adrénaline dans son pouvoir vasoconstricteur, ni dans son pouvoir rotatoire. Quant au chauffage prolongé pendant une heure à 100°, il n'exerce qu'une action destructrice très limitée qui est vraisemblablement fonction de l'alcalinité du verre du récipient. Quoi qu'il en soit, ce simple essai suffit pour montrer qu'il n'y a pas lieu de craindre une racémisation totale de l'adrénaline au cours de la stérilisation, surtout si on effectue celle-ci par tyndallisation, ou si on assure la neutralité du milieu par l'emploi de sels amortisseurs.

§ 2. — Préparations opothérapiques de surrénales.

Les préparations de surrénales que j'ai examinées étaient de deux sortes, les unes étaient des poudres d'organes desséchés (parfois désignées improprement sous le nom d'extraits), les autres étaient de véritables extraits présentés ou non sous une forme injectable.

a) *Poudres de surrénales.* — Pour procéder à l'examen de ces poudres, on procède de la façon suivante. Six heures avant le titrage physiologique, les échantillons sont mis à macérer avec de l'eau bouillie tiède légèrement acidulée;

on traite 1 gr. de poudre par 30 gr. d'eau bouillie contenant 1 °/₀ d'HCl, le tout dans un flacon de 30 cm³; puis après six heures, on étend à 100 cm³ et on filtre.

De cette solution, on prélève quelques dixièmes de centimètres cubes qu'on injecte à l'animal après avoir dilué à 2 ou 3 cm³ avec de l'eau physiologique. J'ai trouvé antérieurement dans la surrénale fraîche de cheval (échantillon moyen), par la méthode physiologique, environ 2 gr. d'adrénaline par kilogramme; comme la perte par dessiccation et dégraissage est de 80 °/₀, il en résulte que 100 gr. de poudre de surrénale desséchée (cheval) correspondent à 500 gr. de surrénale fraîche et doivent donc contenir 1 gr. d'adrénaline. C'est d'ailleurs le chiffre qui a été adopté par les auteurs américains.

La plupart des poudres que j'ai examinées avaient une teneur égale ou sensiblement supérieure à ce taux. Par contre, j'ai rencontré deux échantillons dont l'un ne contenait que 0,66 °/₀ d'adrénaline et dont l'autre ne renfermait pas une trace de principe vasoconstricteur. En ce qui concerne l'influence de la conservation, j'ai constaté que deux échantillons conservés un an à la lumière et sans précaution, avaient perdu 50 °/₀ de leur teneur qui, initialement, était normale.

b) *Extraits de surrénales.* — Les extraits que j'ai essayés étaient les uns injectables, les autres non injectables. J'en ai effectué le contrôle physiologique en injectant chez le chien en expérience soit directement la préparation injectable, soit un produit de macération acide des préparations non injectables. La teneur de ces produits en adrénaline a été rapportée à la proportion de glande fraîche que ces préparations représentent.

Il résulte de mes essais que c'est seulement dans deux préparations sur cinq que l'on trouve une teneur en adrénaline approchant la normale; les autres s'en éloignent considérablement. De pareils écarts ne peuvent s'expliquer que par la mauvaise qualité des organes mis en œuvre ou par une préparation imparfaite.

J'ai tendance à incliner vers cette deuxième hypothèse, soit qu'on n'ait pas pris de précautions suffisantes dans les diverses manipulations, soit que, dans l'extraction par l'eau ou dans la reprise des extraits par le même solvant, le liquide ne se soit pas trouvé suffisamment acidulé pour dissoudre l'adrénaline.

Conclusions générales. — Il ressort de mes recherches que le contrôle des produits surrénaliques et surtout des préparations extractives de surrénales est indispensable et que, tout au moins en ce qui concerne la teneur en adrénaline de ces produits, la méthode physiologique permet d'effectuer le contrôle avec une sécurité indiscutable.

Au surplus, cette question du contrôle des préparations opothérapiques ne doit pas être limitée aux seuls produits surrénaliques pour lesquels, il est vrai, le dosage de l'adrénaline constitue un test remarquablement spécifique. Il n'est pas admissible que ces préparations puissent échapper à tout contrôle, et qu'il faille s'en remettre entièrement à la bonne foi et à la bonne volonté d'industriels qui

peuvent être parfois insuffisamment préparés à des fabrications aussi délicates.

A mon avis, il conviendrait d'examiner, séparément pour chaque préparation opothérapique, les divers moyens de contrôle chimique (dosage des éléments et des principes constituants typiques, réactions colorées, etc.), et, s'il y a lieu, de contrôle physiologique. Enfin, s'il était reconnu que ces moyens sont, dans la plupart des cas, insuffisants, il serait nécessaire de soumettre la fabrication de ces produits opothérapiques à un contrôle sérieux, soit qu'on exerce une surveillance régulière sur les divers stades de leur fabrication (prélèvement des organes ainsi que leur traitement), soit qu'on impose aux fabricants une autorisation préalable qui ne serait accordée qu'à bon escient et qui demeurerait toujours révocable.

V. — Incompatibilité de la mélubrine avec les préparations contenant des aldéhydes (eau de laurier-cerise, eau de cannelle, etc.). Dosage des aldéhydes.

(*Bull. des Sc. pharmacol.*, **21**, 71.)

La mélubrine est le dérivé sodique de l'amino-antipyrine méthane sulfonique $(C^{11}H^{11}N^2O)NH - CH^2SO^3Na + H^2O$. Ce composé est stable à l'état cristallisé; mais, dissous dans l'eau, il se dissocie peu à peu en amino-antipyrine $(C^{11}H^{11}N^2O)$ NH^2 et méthanal sulfonate de sodium; aussi, les solutions aqueuses de mélubrine prennent-elles assez rapidement une faible teinte jaune clair.

Comme conséquence de cette dissociation, il était à prévoir que ces solutions donneraient avec les aldéhydes aromatiques les mêmes combinaisons que fournit, avec ces dernières, l'amino-antipyrine, combinaisons insolubles qui sont si précieuses pour la purification de cette base au cours de la préparation du pyramidon (diméthylamino-antipyrine).

En effet, lorsqu'on ajoute à une solution aqueuse de mélubrine des solutions aqueuses ou faiblement alcooliques d'aldéhyde benzoïque, on ne tarde pas à voir après quelques minutes la liqueur louchir; puis au bout de dix à vingt minutes, apparaissent des paillettes cristallines jaunâtres de benzylidène amino-antipyrine.

Ce produit peut être séparé par filtration; recristallisé dans l'alcool, il forme des aiguilles jaunâtres fusibles à 174°.

Cette réaction est d'une assez grande sensibilité; on l'observe encore, quoique plus tardivement, avec des solutions de benzaldéhyde à 1 p. 5.000 et même 1 p. 10.000; avec cette dernière dilution, les cristaux ne sont nettement formés qu'après vingt-quatre heures.

Les autres aldéhydes aromatiques (anisaldéhyde, pipéronal, etc.) se comportent comme la benzaldéhyde; on obtient ainsi les deux dérivés nouveaux suivants :

l'anisylidène amino-antipyrine fusible à 168°, et la pipéronylidène amino-antipyrine fusible à 229°.

L'aldéhyde cinnamique se comporte de même et fournit la cinnamylidène amino-antipyrine, déjà décrite par Knorr.

Ces réactions caractéristiques constituent, pour la mélubrine, une incompatibilité manifeste avec les préparations à base d'aldéhydes aromatiques : eau de laurier-cerise, préparations à base d'amandes amères, eau de cannelle, etc. Même en présence d'un grand excès de sucre, par exemple au sein d'un sirop, la réaction se produit infailliblement, quoique plus lentement.

Les composés ainsi formés sont à peu près complètement insolubles dans l'eau; ils se déposent sous forme cristalline dans le fond ou sur les parois des flacons, et il peut y avoir ainsi séparation d'une partie importante du médicament utile.

Cette propriété de la mélubrine, qui, en thérapeutique, contre-indique l'emploi simultané des aldéhydes, peut être mise à profit pour la recherche et même le dosage de petites quantités de benzaldéhyde, de cinnamaldéhyde et des arylformaldéhydes en général.

L'insolubilité dans l'eau des combinaisons ainsi formées, leur solubilité dans l'alcool chaud, d'où elles cristallisent par refroidissement, permettent de les isoler et de les caractériser facilement. Sans doute la phénylhydrazine est également, à cet égard, un excellent réactif; mais le maniement de la mélubrine est autrement pratique; enfin le poids moléculaire élevé de l'amino-antipyrine (205), comparé à celui de la phénylhydrazine (108), montre qu'on peut atteindre dans le dosage des aldéhydes une précision beaucoup plus grande.

Aussi, spécialement dans l'étude du dédoublement des glucosides à benzaldéhyde, il me semble que la mélubrine peut constituer un réactif de choix. Il conviendra toutefois de corriger les résultats en tenant compte de la faible solubilité dans l'eau du composé formé.

D'autre part, ce qui caractérise tout particulièrement les combinaisons dont la benzylidène amino-antipyrine est le type, c'est que par traitement à froid avec un acide minéral dilué, ces combinaisons sont scindées en amino-antipyrine qui passe dans la solution acide, et en aldéhyde qui est régénéré à l'état de pureté; on peut ainsi soumettre cet aldéhyde à de nouvelles réactions (oxydation) qui, le cas échéant, pourraient être utiles pour la fixation de sa constitution.

Conclusions. — 1° La mélubrine ne doit pas être associée aux préparations galéniques ou chimiques à base d'aldéhydes; 2° La mélubrine et vraisemblablement aussi l'amino-antipyrine peuvent être utilisées pour le dosage de l'aldéhyde benzoïque et de ses homologues.

DEUXIÈME PARTIE

PHARMACODYNAMIE

I. — Anesthésiques généraux. Chloralose.

(*C. R. Soc. Biol.*, **74**, 874; *C. R. Ac. Sc.*, **160**, 38; *Thèse doctorat Pharmacie* Fredoux, 1914.)

Depuis l'introduction du chloralose en physiologie expérimentale (Hanriot et Richet, 1894) le problème de la destinée de cette substance dans l'organisme animal n'a pas encore été élucidé. Les questions de doctrine qui se rattachent à ce problème, tant au point de vue pharmacodynamique que biochimique, sont cependant du plus grand intérêt. Déjà en ce qui concerne le mécanisme de la conjugaison glycuronique, P. Mayer avait, dès 1902, entrevu toute l'importance de cette étude sans toutefois y apporter une solution expérimentale; ses recherches l'avaient simplement conduit à admettre, dans l'urine des chiens chloralosés, l'existence « de plusieurs substances lévogyres jusqu'ici non identifiées, parmi lesquelles une petite quantité d'acide urochloralique ».

J'ai, à mon tour, abordé la question de l'élimination du chloralose et examiné tout spécialement, d'une part, ses rapports avec le mécanisme de la conjugaison glycuronique, d'autre part, les conséquences que ce mode d'élimination peut permettre de tirer au point de vue pharmacodynamique.

Enfin je me suis également occupé, à propos du chloralose, des variations du pouvoir anesthésique de cette substance en fonction des atomes de chlore. J'ai dû, à cet effet, étudier l'action physiologique du chloralose sur certains animaux de laboratoire, comme la souris, qui n'avaient pas été examinés par M. Richet et qui sont précieux pour des essais comparatifs, à cause de leur taille exiguë qui nécessite peu de substance.

Action du chloralose sur la souris. — En injection sous-cutanée, les doses de 50 centigr. de chloralose par kilogramme d'animal (soit 1 centigr. pour des souris de 20 gr.) produisent le cortège bien connu des troubles moteurs provoqués par les anesthésiques : titubation, incoordination motrice, affaissement plus ou moins marqué des quatre membres, reptation. Avec les doses de 75 centigr. à 1 gr. par kilogramme (soit 1 centigr. 5 à 2 centigr. pour des souris de 20 gr.), on observe des oscillations latérales tout à fait typiques et, parfois aussi, de la rotation longitudinale dans le sens de l'axe du corps, rotation qui peut être de courte durée et qui rappelle celle qu'on observe chez le cobaye après la destruction d'un des pédoncules cérébelleux moyens.

A aucun moment on n'observe une véritable période de sommeil ; on note, dès le début, une hyperexcitabilité médullaire très prononcée, et, avec les doses fortes, apparaissent bientôt des phénomènes convulsifs avec trémulation des membres et des secousses très caractéristiques de la queue, presque analogues à celles produites par la morphine. La mort survient par arrêt respiratoire tandis que le cœur continue à battre un certain temps.

Action comparée du chloralose et de ses produits de dégradation chlorée : le chloralose monodéchloré et le chloralose bidéchloré. — Les produits que j'ai essayés, en collaboration avec M. Régnier, ont été préparés par MM. Hanriot et Kling qui sont parvenus à éliminer, dans les chloraloses α et β, successivement un, puis deux atomes de chlore, tout en respectant le noyau fondamental de ces substances.

I. Chloraloses bidéchlorés. — Injectés par la voie intrapéritonéale chez le chien et chez le chat, ainsi que par la voie sous-cutanée chez la souris à des doses qui atteignent 1 et 2 gr. par kilogramme, les deux chloraloses bidéchlorés α et β n'ont produit aucun effet hypnotique ou anesthésique ; on n'a même pas observé les troubles d'incoordination motrice si caractéristiques de tous les anesthésiques. On peut donc considérer ces produits comme dénués de propriétés hypnotiques ou anesthésiques.

II. α-Chloralose monodéchloré. — Cette substance est encore active chez le chien et la souris, mais à un degré beaucoup moindre ; chez le chat, on observe certains phénomènes propres aux anesthésiques (cécité psychique), mais il n'y a ni sommeil, ni anesthésie.

Voici les résultats observés chez le chien par la voie intraveineuse :

Résultats observés	Doses de chloralose par kilogramme	Doses de chloralose monodéchloré par kilogramme
Aucun effet appréciable	0,015	0,10
Troubles de l'équilibre	0,03 à 0,04	0,20 à 0,25
Anesthésie profonde	0,05 à 0,10	0,30 à 0,40

Il en résulte que l'α chloralose monodéchloré est 4 à 5 fois moins actif que le chloralose. Chez la souris, les rapports d'activité et de toxicité sont du même ordre de grandeur.

III. β-Chloralose monodéchloré. — L'étude de cette substance chez le chat est particulièrement intéressante. Alors que les doses de 15 à 25 centigr. par kilogramme de l'isomère α produisent des troubles de l'équilibre, mais pas de sommeil, les doses de 25 centigr. du dérivé β produisent l'ivresse et le sommeil, parfois tardivement, mais avec netteté. Dans tous les cas, il y a action émétique précoce, comme avec le parachloralose.

Au point de vue anesthésique, le β chloralose monodéchloré se montre qualitativement semblable au chloralose α et il se rapproche même plus de ce dernier que de son propre isomère, l'α chloralose monodéchloré. Son activité sur l'encéphale est d'autant plus remarquable que le β chloralose, dont il dérive, est à peu près complètement inactif; et cependant, il porte l'empreinte caractéristique de ce dernier, car il est, comme lui, doué de propriétés émétiques. Cette différence d'action doit être attribuée à ce fait que le β chloralose (parachloralose) est à peu près insoluble dans l'eau.

De toutes ces expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° L'élimination successive d'un, puis de deux atomes de chlore dans le chloralose entraîne la diminution, puis la disparition du pouvoir anesthésique. Comme au cours de cette dégradation chlorée, le noyau du chloralose est resté intact (Hanriot et Kling), il en résulte que ce noyau n'intervient pas essentiellement dans l'aetion anesthésique du chloralose et que ce n'est pas aux propriétés intrinsèques d'un tel noyau que le chloralose doit cette particularité remarquable d'être au moins 8 fois plus actif que le chloral contenu dans sa molécule.

2° Tandis que pour les dérivés chlorés du méthane et de l'éthane, le pouvoir anesthésique paraît lié à la *parité* (Regnauld et Villejean) ou mieux encore à la *dissymétrie* (Pouchet) des substituants halogénés, il n'en est plus de même pour les chloraloses et leurs dérivés déchlorés; chez ces derniers, l'activité anesthésique est nettement fonction du nombre des atomes du chlore. Très vraisemblablement ceux-ci interviennent en modifiant, sinon la solubilité dans l'eau qui paraît assez voisine chez les quatre dérivés examinés, du moins en augmentant la solubilité dans les lipoïdes et notamment le coefficient de partage $\frac{\textit{solubilité dans lipoïdes}}{\textit{solubilité dans l'eau}}$ au sens de Meyer et Overton.

Destinée du chloralose dans l'organisme. — Cette étude a été effectuée sur des chiens dont on a suivi l'élimination urinaire au point de vue de la présence du chloralose ou de ses dérivés.

Les conclusions de ces recherches peuvent être formulées comme suit :

1° Après son introduction dans l'organisme du chien soit par la voie œsophagienne, soit par la voie intrapéritonéale le chloralose s'élimine par l'urine, en *partie*, à l'état de chloralose non transformé qu'on peut isoler directement par épuisement à l'éther acétique, en *partie* sous forme d'un nouveau conjugué glycuronique, précipitable par le sous-acétate de plomb, l'*acide chloralose glycuronique*.

Ce conjugué glycuronique est dénué de propriétés hypnotiques, mais, après hydrolyse, il se dédouble en acide glycuronique et en chloralose dont on peut mettre en évidence les propriétés anesthésiques.

2° Pour un même mode d'introduction, le taux de chacune de ces éliminations n'est pas constant chez les divers animaux; les variations individuelles peuvent être considérables; tandis que certains chiens transforment une grande partie du chloralose en dérivé glycuronique, d'autres l'éliminent presque totalement en nature; chez ces derniers, les faibles aptitudes à la conjugaison glycuronique ne se manifestent pas seulement à l'égard du chloralose, mais aussi vis-à-vis de substances qui sont réputées pour donner facilement des glycuroniques.

La conjugaison glycuronique dans l'organisme du chien n'est donc pas seulement conditionnée par la nature de la copule introduite et par le mode d'introduction: les caractères individuels interviennent également pour une notable part.

Ces dernières constatations confirment les belles recherches du professeur Roger sur les variations individuelles de la glycuronurie, suivant l'état de la fonction hépatique.

3° Il n'a pas été observé, dans l'urine des chiens chloralosés, la présence d'autres dérivés glycuroniques, notamment d'acide urochloralique qui aurait pu provenir du chloral si celui-ci avait été libéré dans l'organisme aux dépens du chloralose. Ainsi, le chloralose ne se dédouble pas dans l'organisme en chloral et glucose. Ses effets physiologiques lui appartiennent en propre et ne sont pas dus au chloral qu'il contient, conséquence qui ressortait déjà de l'étude physiologique magistrale qu'a faite de cette substance le professeur Richet.

Mécanisme de la conjugaison glycuronique. — L'étude de la glycuronisation que subit le chloralose dans l'organisme peut nous apporter quelques renseignements sur le mécanisme toujours discuté de la conjugaison glycuronique.

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le mécanisme de cette conjugaison; soit conjugaison directe par union de l'acide glycuronique avec la copule introduite dans l'organisme (Schmiedeberg), soit glucosidification de cette copule et oxydation ultérieure du glucoside ainsi formé (Sundwick, E. Fischer).

La première de ces hypothèses n'est pas vérifiable directement; d'ailleurs, on la rejette généralement en se basant sur ce que l'acide glycuronique libre n'existe pas dans l'organisme; au surplus, considérerait-on que des traces de cet

acide, fréquemment renouvelées, seraient suffisantes pour assurer la conjugaison de la copule, il serait beaucoup plus logique d'admettre que ces traces proviennent de l'hydrolyse des conjugués glycuroniques formés d'après la deuxième hypothèse, plutôt que de les faire dériver directement du glucose, ce qui exigerait une oxydation de la fonction alcool primaire de ce sucre, sans que soit touchée sa fonction aldéhydique.

La seconde hypothèse, que nous venons de reconnaître plus logique, est par surcroît susceptible d'une vérification expérimentale; elle comporte, en effet, la formation intermédiaire de glucosides dont il est facile de voir si, introduits directement dans l'organisme, ils se transforment en les glycuroniques correspondants. D'une façon générale, on sait qu'il en est bien ainsi (Hildebrandt, Hämäläinen).

Cependant, il est certains glucosides qui ne se transforment pas en glycuroniques; ils sont dédoublés en glucose et copule, et celle-ci subit une destinée nouvelle (Falk, Hildebrandt).

On peut donc se demander si les glucosides ne sont pas tous dédoublés préalablement en glucose et copule, et si le glycuronique ne résulterait pas alors, dans les cas où il se forme, de l'union de la copule avec l'acide glycuronique d'après la première hypothèse.

Pour résoudre la question, il faudrait donc posséder une combinaison glucosique dont la copule libre n'aurait pas la même destinée que le complexe dont elle fait partie. Or, tel est le cas du chloralose, dont la copule, le chloral, se transforme, comme on sait, *in vivo*, en acide urochloralique. Donc, si le chloralose se dédouble dans l'organisme en glucose et chloral, celui-ci devra se retrouver à l'état d'acide urochloralique caractérisable par son produit d'hydrolyse: le trichloréthanol; si, au contraire, il s'oxyde directement en l'acide correspondant, acide dont l'hydrolyse fournit du chloral, la deuxième hypothèse recevra une sérieuse confirmation. Nous avons vu qu'aucune de ces deux éventualités ne se réalise; le conjugué glycuronique des animaux chloralosés ne fournit à l'hydrolyse ménagée ni chloral, ni trichloréthanol, mais seulement du chloralose, comme nous l'avons exposé plus haut.

En définitive la destinée du chloralose dans l'organisme animal n'est pas en faveur de l'hypothèse de Sundwick-Fischer; il convient d'ajouter que, comme dans le cas de la phloridzine (Schuller), cela ne constitue pas toutefois une preuve stricte contre cette hypothèse.

II. — Hypnotiques.

L'étude pharmacodynamique d'une substance hypnotique comporte essentiellement la détermination des modalités de l'action hypnotique et la fixation des doses actives et toxiques.

Parmi les modalités qu'il convient surtout d'envisager, je citerai tout d'abord la rapidité de production de l'hypnose ainsi que l'intensité et la durée de celle-ci.

A côté de ces données essentielles, toute étude complète d'un hypnotique doit comporter également l'examen de la destinée de la substance dans l'organisme et, mieux encore, la fixation de ses constantes physiques ainsi que l'établissement de son coefficient de partage entre l'eau et les corps gras.

Tous ces facteurs, notamment ce dernier, ont une grande importance théorique, car ils permettent d'établir, sinon les causes essentielles de l'action hypnotique, du moins les conditions physiques indispensables dont dépend le phénomène de fixation élective sur la substance grise de l'encéphale.

Le pouvoir hypnotique d'une substance, bien que lié étroitement à une question de fonction chimique et de structure moléculaire, ne saurait être considéré exclusivement comme la propriété intrinsèque et spécifique de cette fonction ou de cette structure. On verra plus loin, en effet, que, pour une même fonction chimique, la propriété hypnotique peut apparaître ou disparaître suivant que le squelette carboné de la substance envisagée présente une structure différente (ramifiée ou linéaire) ou encore un nombre plus ou moins grand d'atomes de carbone.

Cela tient à ce que ces particularités de structure ou de grandeur moléculaire interviennent essentiellement pour modifier la solubilité des substances hypnotiques dans les liquides de l'organisme et faciliter ainsi leur pénétration et leur fixation intracellulaire, pénétration et fixation sans lesquelles aucune action pharmacodynamique n'est possible.

Le milieu humoral étant aqueux, une substance active doit, avant tout, être soluble dans l'eau. Mais, comme les parois cellulaires et le protoplasma lui-même, notamment dans la cellule nerveuse, sont riches en lipoïdes, il faut, pour qu'il y ait fixation élective sur cette cellule, que la substance soit, en outre, soluble dans les lipoïdes, plus soluble même dans ceux-ci que dans l'eau. C'est ce qu'avait si bien pressenti Charles Richet [1] en concluant que, dans le groupe des hypnotiques, une faible solubilité dans l'eau entraîne toujours une plus forte toxicité et par conséquent, ainsi que l'ont admis tous les pharmacologues, un pouvoir hypno-

1. Charles Richet : *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XLV, p. 775, 1893.

tique plus élevé. Plus tard, après les travaux de Raphael Dubois, montrant l'importance de l'affinité pour les lipoïdes, on a été amené à considérer, comme facteur important de l'action hypnotique, le coefficient de partage entre les lipoïdes et l'eau (Meyer et Overton). Toutefois, la consistance des lipoïdes et leurs énergiques propriétés émulsives ne permettent pas la détermination directe de ce coefficient; aussi Meyer et Overton, indépendamment l'un de l'autre, ont-ils proposé d'en donner une valeur approchée, en déterminant le coefficient de partage entre l'huile et l'eau dans des conditions particulières qui ont été précisées par Overton dans son opuscule sur la narcose [1].

Les hypnotiques que j'ai étudiés appartiennent les uns à la série des bromo-uréides, les autres à la série des malonylurées.

§ 1. — Hypnotiques de la série des Bromo-uréides.

(*Bull. Sc. Pharmacol.*, **28**, 155 et 241.)

Les deux bromo-uréides utilisés en thérapeutique, l'adaline et le bromural, sont des uréides d'acides ramifiés α-bromés en C^6. Dans le but de vérifier le rôle de la chaine ramifiée et j'ai étudié les uréides d'acides α-bromés non ramifiés de C^6 à C^{14}, j'ai pu constater que tous ces uréides sont dénués de propriétés hypnotiques.

J'ai alors comparé tout spécialement l'adaline avec son isomère l'α-bromocaproylurée. Ces deux composés ont le même poids moléculaire et possèdent le même nombre d'atomes de carbone ; seule la forme de leur chaîne carbonée est différente : ramifiée dans l'adaline, linéaire dans son isomère.

Voici les résultats comparatifs que m'a fournis l'étude de ces deux substances.

Action hypnotique. — Chez le chien, les doses hypnotiques d'adaline sont de 0 gr. 40 par kilo par la voie intraveineuse et de 0 gr. 15 par la voie intrapéritonéale. Quant à la bromocaproylurée linéaire, elle n'est pas hypnotique, même à des doses cinq fois plus élevées.

Coefficient de partage. — Pour l'adaline ce coefficient est de 1,22 alors qu'il n'est que de 0,1 pour la bromocaproylurée. Ainsi, dans le cas de ces deux bromo-uréides, l'hypothèse de Meyer et Overton se vérifie pleinement. Par contre, la règle de Ch. Richet ne saurait s'appliquer dans ce cas; la solubilité de la bromocaproylurée dans l'eau est trop faible pour pouvoir être comparée à celle de l'adaline.

D'ailleurs, il est évident que la règle de Richet ne saurait avoir une valeur

1. E. Overton : Studien über die Narcose. G. Fischer Iena, 1901, p. 62.

générale, et c'est seulement pour des solubilités qui permettent une pénétration suffisante dans le milieu humoral que cette règle pourra être envisagée comme moyen de comparaison entre les divers hypnotiques d'une même série. D'ailleurs, il existe également des limites inférieures de solubilité pour lesquelles la règle de Meyer et Overton n'est plus applicable.

Répartition du brome dans l'organisme du chien. — Le passage dans le sang des bromo-uréides, après absorption par la voie stomacale, est à peu près aussi rapide pour la bromocaproylurée que pour la diéthylbromacétylurée et leur teneur dans le sang est sensiblement la même aux périodes correspondantes ; elle atteint dans les 2 cas 420 milligrammes de bromo-uréide par litre de sang. Malgré cette répartition sensiblement égale dans le sang, la teneur en brome de la substance cérébrale est plus importante pour l'adaline (11 milligr. 7 à 14 milligr. 4 °/₀) que pour la bromocaproylurée (9 milligr. 6 °/₀).

Cet écart est suffisamment probant pour affirmer l'affinité plus grande de la substance cérébrale pour l'adaline.

Élimination urinaire. — Nous avons trouvé, pour l'adaline, la même lenteur d'élimination que pour les bromo-uréides linéaires ; mais la quantité totale éliminée est beaucoup plus grande que pour ces derniers. Cette perte de brome dans le cas des bromo-uréides linéaires peut s'expliquer par leur faible solubilité dans l'eau, ce qui entraîne une absorption intestinale ralentie et une élimination possible par les fèces.

Conclusions. — Tandis que l'α-bromocaproylurée, uréide d'acide linéaire α-bromé, ne possède aucune propriété hypnotique, son isomère la diéthylbromacétylurée, uréide d'acide ramifié α-bromé, est un excellent hypnotique (adaline).

On ne saurait donc, au point de vue pharmacodynamique, envisager comme un véritable groupement fonctionnel hypnotique la *fonction uréide d'acide aliphatique α-bromé* qui constitue le groupement chimique commun des deux types ci-dessus de bromo-uréides.

A la rigueur cependant, on pourrait décider que cette fonction possède bien des propriétés hypnotiques essentielles, mais que celles-ci ne peuvent se manifester que lorsque se trouvent réalisées certaines conditions de solubilité dans l'eau et dans les lipoïdes, qui dépendent surtout de la structure de la chaîne carbonée et qui ont pour effet de permettre, à la substance envisagée, de parvenir facilement et en quantité suffisante jusqu'à l'élément cellulaire sensible, la cellule nerveuse centrale.

Au point de vue purement physico-chimique, il est remarquable, en effet, que deux substances isomères, l'une linéaire, l'autre ramifiée, puissent présenter des différences de solubilité aussi notables, et que la structure ramifiée entraîne tout à la fois une plus grande solubilité dans l'eau et dans l'huile.

§ 2. — Hypnotiques de la série barbiturique (Véronalides).

(*C. R. Soc. Biol.*, **84**, 540; *Journal de Pharmacie et de Chimie*, **25**, 153.)
Rapport à la Caisse des recherches scientifiques, 31 mars 1922.

A. Acides dialcoylbarbituriques saturés. — Le type de ces hypnotiques est le véronal ou diéthylbarbiturique découvert par Fischer en 1904. Aucune étude pharmacodynamique systématique des homologues de cet acide n'a été jusqu'ici entreprise. Fischer et son collaborateur physiologiste von Mering n'ont fait qu'amorcer cette étude. Leurs expériences sont peu nombreuses et elles n'ont été effectuées que par la voie buccale. Or, à côté du facteur prépondérant qu'est le pouvoir hypnotique proprement dit, la voie buccale fait intervenir un facteur trop variable, en même temps que sans intérêt au point de vue théorique, l'absorption stomacale.

Enfin parmi les deux séries de dérivés que fournit l'acide barbiturique, les dérivés symétriques et dissymétriques, Fischer et von Mering n'ont étudié que la série symétrique, alors que la série dissymétrique n'a été examinée par eux que dans ses tout premiers termes.

J'ai repris l'étude de ces deux séries de dérivés.

Dans la série symétrique, mes conclusions confirment, dans l'ensemble, celles des savants allemands à savoir que le pouvoir hypnotique atteint son maximum avec le dipropylbarbiturique. Néanmoins, je dois ajouter que le dibutylbarbiturique et son isomère le di-isobutylbarbiturique se sont montrés, par la voie intraveineuse, aussi intensément hypnotiques que le dipropylbarbiturique, peut-être même avec une brutalité plus grande que ce dernier, mais avec une durée d'action très nettement moindre.

Il conviendra désormais, dans toute étude théorique sur les hypnotiques, de dissocier nettement ces notions distinctes et caractéristiques: rapidité de l'action hypnotique ainsi que son intensité et sa durée.

Dans la série dissymétrique, Fischer et Mering n'avaient pas examiné les homologues supérieurs au propyléthylbarbiturique.

J'ai étudié le butyléthylbarbiturique, l'isobutyléthylbarbiturique, l'isoamyléthylbarbiturique et, dans la série homologue, le butylpropyl-, l'isobutylpropyl- et l'isoamylpropylbarbiturique.

J'ai constaté que tous ces dérivés sont doués de propriétés hypnotiques intenses et que leur activité est beaucoup plus grande que celle des termes inférieurs étudiés par Fischer.

J'ai suivi parallèlement les variations d'intensité en fonction du poids moléculaire et des solubilités dans l'eau et dans les graisses et j'ai pu formuler les conclusions suivantes:

1° *La série dissymétrique* fournit des termes aussi actifs que la série symétrique et le maximum de pouvoir hypnotique correspond aux dérivés en C^{10} et C^{11}. A partir de la série en C^{12}, le pouvoir hypnotique commence à décroître et il en est vraisemblablement de même avec les homologues supérieurs, en C^{13} et au-dessus, qui n'ont pas encore été étudiés.

Avec le benzyléthylbarbiturique qui est en C^{13}, mais qui appartient à une série différente, l'activité hypnotique est nettement plus faible et, de plus, on observe une augmentation de l'excitabilité réflexe.

2° Le coefficient de solubilité dans l'eau (règle de Ch. Richet) suit, dans une certaine limite, le pouvoir hypnotique, mais il est cependant moins constant que le coefficient de partage entre l'huile et l'eau (Meyer et Overton) ; pour les séries comparables, ce coefficient varie presque toujours dans le même sens que l'activité hypnotique.

3° Le pouvoir hypnotique ne dépend pas, d'une façon intrinsèque, des groupements éthyle, propyle ou butyle considérés comme vecteurs des propriétés hypnotiques, il paraît dépendre surtout des propriétés physico-chimiques conditionnées elles-mêmes, pour la plus grande partie, par les poids moléculaires des substances envisagées. C'est ainsi que les dérivés symétriques : diéthylbarbiturique, dibutylbarbiturique et diamylbarbiturique, bien que renfermant deux fois le même groupement actif, possèdent un pouvoir hypnotique moins élevé que les dérivés dissymétriques correspondants, butyléthyl et amyléthyl, ce qui prouve bien que chacun de ces groupes n'intervient pas spécifiquement.

B. Acides dialcoylbarbituriques non saturés. — Le dial ou acide diallylbarbiturique est le type des acides dialcoylbarbituriques non saturés ; son activité hypnotique est au moins trois fois plus forte que celle du véronal. Je me suis proposé d'étudier le composé qu'on peut considérer comme intermédiaire entre ces deux substances, c'est-à-dire l'éthylallylbarbiturique. Les résultats de mes expériences peuvent se résumer comme suit :

	SOLUBILITÉ Eau à 15-20°	COEFFICIENT de partage huile et eau	DOSE hypnotique Sommeil profond Voie intrav. (par kgr chien)	ACTIVITÉ hypnotique rapportée au véronal	RAPIDITÉ apparition sommeil
Diéthylbarb	68 cgr.	0,10	11 cgr.	1	45 à 60′
Ethylallylbarb . . .	40 cgr.	0,45	6 cgr.	2	15 à 20′
Diallylbarb	14 cgr.	0,76	3 cgr.	4	10 à 15′

J'ai pu en tirer les conclusions suivantes :

1° *Règle de Ch. Richet.* On remarquera que les propriétés hypnotiques des trois dérivés ci-dessus croissent en sens inverse de leur solubilité. Ainsi se vérifie, dans cette série, la règle énoncée par Ch. Richet sur les rapports entre la solubilité et les propriétés physiologiques des substances hypnotiques, règle qui

n'avait été appliquée par son auteur qu'à la toxicité de ces substances, mais qui a été étendue par les pharmacologues aux propriétés hypnotiques elles-mêmes, dont la toxicité n'est que la manifestation ultime.

2° *Coefficient de partage* (Meyer-Overton). L'examen des coefficients de partage des trois substances étudiées ci-dessus apporte une nouvelle confirmation aux vues émises par Meyer et Overton. En effet, nous voyons ces coefficients progresser très régulièrement dans le même sens que les propriétés hypnotiques. Toutefois, comparés à certains coefficients d'hypnotiques bien connus, comme ceux de la série du sulfonal, ces coefficients sont numériquement très bas. Cela montre que de tels coefficients ne sauraient être considérés dans leur valeur absolue, mais seulement dans leur grandeur relative. Il ne faut pas oublier, d'ailleurs, que la méthode d'Overton est empirique et que l'affinité pour l'huile ne constitue qu'une mesure approchée de l'affinité pour les lipoïdes.

3° *Théorie de l'éthyle et de l'allyle.* Le renforcement considérable de l'activité hypnotique qui résulte du remplacement des radicaux éthylés par les groupes allylés, doit-il nous conduire à proposer une théorie de l'allyle, comme on l'a fait autrefois pour l'éthyle? Je ne le pense point. La théorie de l'éthyle a depuis longtemps succombé, notamment depuis que, dans la série même du véronal, on a signalé des homologues doués de propriétés hypnotiques plus intenses. Dans tous ces composés, les divers radicaux, l'allyle comme les autres, interviennent pour modifier, dans un sens ou dans l'autre, les propriétés de solubilité dans l'eau et dans les lipoïdes qui conditionnent l'action des hypnotiques. Toutes ces propriétés passent par un maximum qui correspond tantôt à l'éthyle ou à l'allyle, tantôt à leurs homologues, et aucune règle précise ne saurait permettre de prévoir d'avance quel est celui de ces radicaux qui sera le plus favorable.

III. — Vasoconstricteurs de la série adrénalinique.

A la série adrénalinique proprement dite, constituée par les dérivés de la pyrocatéchine à chaîne latérale aminée ou oxyaminée, se rattachent les dérivés monophénoliques possédant la même chaîne et dont les types naturels sont la tyramine et l'hordénine.

Ces deux groupes de dérivés aminés, les monophénoliques et les diphénoliques, sont doués, à l'intensité près, des mêmes propriétés sympathomimétiques.

Dans le premier groupe, j'ai étudié surtout la para-oxybenzylamine ainsi que ses produits de substitution N-méthylée, notamment le dérivé diméthylé qui est l'homologue inférieur de l'hordénine et que j'ai appelé pour cette raison homordénine. A ce même groupe se rattache la méthoxyméthyléphédrine étudiée

par mon élève M. Beaufour; mais il se pourrait que cette base se rattache plutôt à la série de l'isoadrénaline de Mannich, car ses propriétés sympathomimétiques sont peu marquées.

Dans le deuxième groupe, outre l'adrénaline et un de ses isomères, la méthyl-noradrénaline, j'ai étudié également l'adrénalone ainsi que deux bases spécialement préparées à cet effet, les deux dioxybenzylamines.

§ 1. — Paraoxybenzyldiméthylamine. Homordénine. Étude comparative avec l'hordénine.

(Thèse doctorat Médecine, 1910.)

L'homordénine ou para-oxybenzyldiméthylamine est une base tertiaire qui constitue l'homologue inférieur de l'alcaloïde des touraillons d'orge, l'hordénine.

$OH - C^6H^4 - CH^2N(CH^3)^2$ — **Homordénine.**

$OH - C^6H^4 - CH^2 - CH^2 - N(CH^3)^2$ — **Hordénine.**

Cette base a été étudiée à l'état de chlorhydrate comparativement au sulfate d'hordénine; les résultats ont été le plus souvent rapportés à l'alcaloïde libre.

Toxicité générale. — La *toxicité sous-cutanée* pour le rat est d'environ 1 gr. par kilogramme, c'est-à-dire analogue à celle de l'hordénine.

La *toxicité intraveineuse* du chlorhydrate d'homordénine pour le lapin est d'environ 15 centigr. par kilogramme, ce qui, rapporté à la base libre, correspond à une toxicité de 13 centigr. par kilogramme.

La dose mortelle du sulfate d'hordénine (25 centigr.), rapportée à la base libre, est de 18 centigr.; il s'ensuit qu'en injection intraveineuse, chez le lapin, l'*homordénine est sensiblement un tiers plus toxique que l'hordénine*.

En injection intracérébrale, la dose toxique de chlorhydrate d'homordénine est sensiblement voisine de 35 milligr. par kilogramme, chez le lapin comme chez le cobaye. Pour le lapin, l'homordénine est environ 4 fois plus toxique par voie intracérébrale que par voie intraveineuse.

Le rapport entre la toxicité sous-cutanée chez le rat et la toxicité intracérébrale chez le cobaye montre que l'homordénine est environ 30 fois plus toxique par la voie intracranienne; on retrouve ainsi le même rapport que pour la morphine, qui possède comme l'homordénine une fonction phénol libre, alors que pour la strychnine ce rapport s'abaisse à 15 (Dorlencourt).

Action sur la respiration. — L'injection intraveineuse de chlorhydrate d'homordénine chez le chien produit immédiatement une courte phase d'accé-

lération respiratoire, après quoi il y a retour progressif à la normale. La phase passagère et initiale d'accélération n'est pas suivie, comme pour l'hordénine, d'une période intermédiaire d'apnée. L'atropinisation de l'animal ne paraît pas modifier les troubles respiratoires consécutifs à l'injection des mêmes doses d'homordénine.

Chez les lapins qui ont reçu en injection intraveineuse une dose non toxique, on observe également de l'accélération respiratoire; chez ceux qui, au contraire, ont reçu une dose mortelle en quelques minutes, on constate que c'est aux troubles respiratoires qu'il faut attribuer la cause de la mort rapide de l'animal.

Action sur le cœur de grenouille « in situ ». — Instillé sur le cœur de grenouille *in situ*, le chlorhydrate d'homordénine produit un ralentissement progressif du nombre des pulsations, avec légère augmentation de leur amplitude; quand la dose est assez forte, ce ralentissement est accompagné d'arythmie avec tendance à l'arrêt systolique; le retour au cœur *ad integrum* est possible.

L'étude du sulfate d'hordénine, faite dans les mêmes conditions, a donné des résultats sensiblement analogues.

Action sur la circulation chez le chien. — L'injection intraveineuse de petites doses (0.002 par K°) de chlorhydrate d'homordénine, chez le chien chloralosé *non atropinisé*, détermine une faible élévation de la pression artérielle en même temps qu'une accélération sensible des pulsations cardiaques.

Avec les doses plus fortes (0.008 par K°), on observe, dans l'action du même sel, deux phases bien distinctes. Dans une *première phase* de courte durée, il se produit une élévation brusque et assez importante de la pression artérielle qui retombe bientôt à son niveau normal et même un peu au-dessous, tandis que, concomitamment, il y a ralentissement des pulsations cardiaques. Dans une *deuxième phase*, la pression artérielle s'élève de nouveau lentement et faiblement (2 à 3 ctm de Hg), tandis que les pulsations cardiaques arrivent non seulement à atteindre le régime normal, mais à présenter de l'accélération.

En résumé, doses faibles et doses fortes produisent, avec des variantes toutefois, une action hypertensive commune; mais, tandis que les doses faibles provoquent exclusivement de l'accélération, les doses fortes déterminent d'abord un ralentissement, puis de l'accélération des battements.

Chez *l'animal atropinisé*, l'action hypertensive de l'homordénine se manifeste avec plus d'importance encore et plus de durée; du côté du myocarde, non seulement les doses fortes ne produisent plus aucun ralentissement, mais déterminent exclusivement, comme les doses faibles, de l'accélération des battements du cœur.

Des observations précédentes il résulte donc, d'une part, que, chez l'animal normal, le ralentissement cardiaque, provoqué dans une première phase par les doses fortes d'homordénine concomitamment avec l'élévation de la pression

artérielle, est dû à une excitation passagère de l'appareil cardio-inhibiteur ; il en résulte, d'autre part, que l'effet hypertensif relève essentiellement d'une action vasoconstrictive, sinon l'excitation passagère de l'appareil cardio-inhibiteur pendant la première phase d'effet des doses fortes amènerait nécessairement une dépression qu'empêchent justement de se manifester les phénomènes constricteurs produits dans le même temps sur les vaisseaux. *L'homordénine est donc essentiellement un agent vasoconstricteur.*

Comparaison avec l'hordénine; rapports entre la structure chimique et l'action vasoconstrictive. — En comparant l'action de l'homordénine à celle de son homologue l'hordénine, telle qu'elle ressort des expériences de Camus [*Arch. int. de Pharm.*,**16**, 9 (1906)], on voit que ce n'est qu'aux doses de 0,008 par kilogramme qu'on réalise des effets analogues à ceux obtenus avec des doses plus faibles de sulfate d'hordénine (0.001). L'homordénine serait donc environ dix fois moins active que son homologue, l'alcaloïde des touraillons.

Or, on savait déjà, d'après Barger et Dale, que, dans le groupe des phénols à chaîne latérale aminée, l'activité vasoconstrictive est en partie conditionnée par le nombre d'atomes de carbone de la chaîne latérale ; d'après ces auteurs, les bases où cette chaîne contient deux atomes de carbone sont plus actives que les bases qui en renferment trois ou plus. L'exemple nouveau fourni par l'homordénine permet de compléter ces conclusions qu'on peut formuler de la façon suivante :

Dans le groupe des phénols à chaîne latérale aminée, l'action vasoconstrictive est maximum pour les composés possédant dans leur chaîne latérale deux atomes de carbone; au-dessus et au-dessous de ce nombre d'atomes de carbone, l'action est notablement affaiblie.

§ 2. — Paraoxybenzylamine et ses homologues N-méthylés.
(C. R. Soc. Biol., t. 73, p. 168, 301 ; 1912)

La paraoxybenzylamine $OH.C^6H^4.CH^2NH^2$ est le terme le plus simple du groupe des phénols à chaîne latérale aminée, groupe qui comprend des dérivés comme la paraoxyphényléthylamine et l'adrénaline si importants au point de vue de la physiologie et de la thérapeutique.

La paraoxybenzylamine constitue l'une des trois tyrosinamines homologues isolées par Armand Gautier et Mourgues de l'huile de foie de morue. L'étude pharmacodynamique de cette base, par elle-même déjà si intéressante, présente, au point de vue théorique, le grand avantage de permettre la recherche systématique des particularités de structure chimique capables de conditionner ou de faire varier ses effets physiologiques. Par la relative simplicité de son squelette

carboné et le nombre réduit de ses fonctions chimiques, par l'absence de toute isomérie optique ou structurale dans sa chaîne latérale, enfin par la grande simplicité des méthodes synthétiques susceptibles d'être appliquées à toute la série de ses dérivés, la paraoxybenzylamine se prête tout particulièrement à une étude de ce genre.

Nous nous sommes proposé, M. Martinesco et moi, de rechercher comment varient la toxicité et l'action cardio-vasculaire lorsque dans la paraoxybenzylamine on substitue à l'azote successivement un, deux, puis trois méthyles.

Toxicité comparée chez la souris par voie sous-cutanée. — Dans tous les cas, la mort, souvent précédée de mouvements convulsifs, survient par asphyxie; le cœur continue à battre encore pendant un certain temps, mais il reste distendu (surtout les oreillettes) et de couleur foncée. Le tableau ci-dessous indique les doses toxiques par animal et par kilogramme.

Nature de la substance injectée	Toxicité par souris de 25 gr.	Toxicité par kilogramme
I. p. oxybenzylamine	0,05	1,80
II. p. oxybenzylméthylamine	0,04	1,60
III. p. oxybenzyldiméthylamine	0,025	1 »
IV. p. oxybenzyltriméthylammonium	0,005	0,20

On voit que pour les premières bases la toxicité croît progressivement et régulièrement avec l'accumulation des méthyles, conformément aux prévisions qu'on peut faire d'après les faits déjà connus. Pour le dérivé ammonium quaternaire (IV), l'accroissement considérable de la toxicité est tout à fait typique. Cette modification importante de la toxicité par suite de la transformation en ammonium quaternaire est un fait bien connu en pharmacodynamie; dans le cas actuel, elle est d'autant plus remarquable que l'étude de l'action cardiaque des quatre dérivés ci-dessus nous a montré, comme on le verra ci-après, que notre composé quaternaire est presque sans action sur le rythme cardiaque à des dilutions où les autres dérivés déterminent le ralentissement, puis l'arrêt des pulsations.

Action cardiaque. — Nous avons observé, en ce qui concerne l'action cardiaque de la paraoxybenzylamine et de ses trois dérivés, des résultats de même sens que ceux fournis par l'étude de la toxicité. Toutefois, l'action du dérivé ammonium nous a paru de nature différente de celle des trois autres dérivés; pour ces derniers, l'action cardiaque est qualitativement de même nature, alors que, quantitativement, elle décroît en même temps qu'augmente le nombre des groupes méthyles.

Nos expériences, relatées ci-dessous, ont été effectuées soit sur le cœur de

grenouille *in situ* en instillations et en perfusion, soit sur le cœur isolé de lapin par la méthode de perfusion de M. Pachon.

a) *Instillation sur le cœur de grenouille* in situ. — Une ou deux gouttes de solution à 1 p. 20 ou à 1 p. 40 de *paraoxybenzylamine* déterminent presque immédiatement une légère augmentation de l'amplitude avec ralentissement progressif

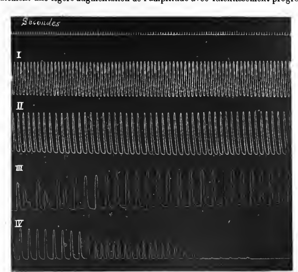


Fig. 4. — Action de la Paraoxybenzylamine par instillation sur le cœur de la grenouille « *in situ* ».

Ligne I, rythme normal. — *Ligne II*, 2' après l'instillation d'une goutte de solution à 1/10. — *Ligne III*, 3' après l'instillation d'une deuxième goutte. — *Ligne IV*, 5' après l'instillation de la deuxième goutte.

des pulsations. Pendant cette période, on observe souvent de l'alternance et des extrasystoles. Le cœur reprend finalement son rythme normal. A dose plus forte (deux gouttes à 1 p. 10), la phase initiale de ralentissement est suivie plus ou moins rapidement d'une période d'arythmie avec, le plus souvent, dissociation auriculo-ventriculaire; bientôt même, le ventricule s'arrête en systole, alors que l'oreillette continue à battre pendant un certain temps; finalement, celle-ci s'arrête à son tour, mais en diastole (fig. 4). Cet arrêt peut ne pas être définitif.

L'action de la *paraoxybenzylméthylamine* est en tous points comparable à celle de la base ci-dessus. Avec l'*homordénine* (*paraoxybenzyldiméthylamine*) les différences sont plus sensibles, mais seulement quantitatives. Quant au *dérivé quaternaire*, son action cardiaque est à peu près nulle; ses solutions à 1 p. 10 ne produisent pas l'arrêt du cœur.

b) *Perfusion du cœur de grenouille* (dispositif de Busquet et Pachon). Avec les solutions à 1 p. 2.000 de *paraoxybenzylamine*, on obtient un renforcement sensible des contractions avec augmentation du débit; même après perfusion

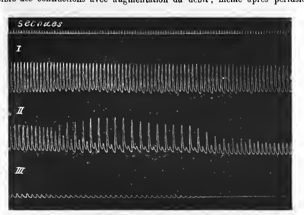


Fig. 5. — Action de la Paraoxybenzylamine par perfusion sur le cœur de grenouille « *in situ* ».
Ligne I, rythme normal. — *Ligne II*, 2' après le passage de solution de Ringer-Locke additionnée de 1 gr. p. 1 000 de Paraoxybenzylamine. — *Ligne III*, 5' après le début du passage du liquide toxique.

prolongée, l'arrêt du cœur ne se produit pas. Avec les solutions à 1 p. 1.000, il y a diminution immédiate de l'amplitude; après un certain temps, le ventricule s'arrête en systole, et, plus tardivement, les oreillettes en diastole. Avant l'arrêt du cœur, on observe des alternances et des extrasystoles (fig. 5).

Quant aux solutions d'*oxybenzylméthylamine*, elles se comportent de la même façon (fig. 6). Avec l'*homordénine*, il est nécessaire, pour obtenir des résultats analogues, d'employer des solutions de titre plus élevé; cette substance est donc moins active que les précédentes. Avec le *dérivé ammonium*, on n'obtient pas de renforcement pour les dilutions faibles; il faut recourir aux solutions à

2 p. 1.000 pour produire un ralentissement du rythme et une diminution appréciable de l'amplitude; même après perfusion prolongée pendant une heure, ces solutions ne provoquent pas l'arrêt du cœur.

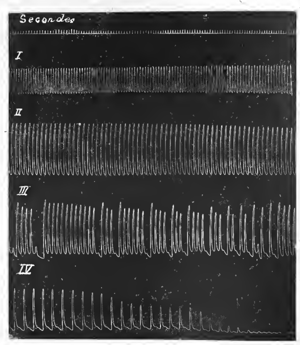


Fig. 6. — Action de la Paraoxybenzylméthylamine par perfusion sur le cœur de grenouille « *in situ* ».

Ligne I, rythme normal. — *Ligne II*, 2' après le passage de solution de Ringer-Locke additionnée de gr. p. 1.000 de Paraoxybenzylméthylamine. — *Ligne III*, 5' après le début de passage du liquide toxique. — *Ligne IV*, 10' après le début du passage du liquide toxique.

c) *Action sur le cœur isolé de lapin* (appareil à perfusion du professeur Pachon).

— Les solutions à 1 p. 2.000 de *paraoxybenzylamine* ont provoqué un renforcement très net des contractions cardiaques; le rythme n'est pas modifié, quelquefois cependant faiblement accéléré. Avec les solutions à 1 p. 1.000, on observe les mêmes phénomènes, surtout l'augmentation d'amplitude; après un laps de temps variable, le cœur se distend fortement et tend à s'arrêter en diastole. Dans un cas d'alternance spontanée, la solution à 1 p 1.000 a provoqué tout d'abord une augmentation de l'alternance par action renforçante sur la systole la plus ample; puis, finalement, une diminution ou même la disparition de l'alternance par renforcement de la systole la moins ample, celle-ci devenant de même hauteur que sa voisine; le passage de liquide de Locke a fait immédiatement reparaître l'alternance. Parmi les autres bases, seule l'*homordénine* a été étudiée; en solution à 1 p. 1.000, elle produit une légère action renforçante; avec les solutions à 2 p. 1.000, on observe un effet tonique plus marqué; mais bientôt le cœur se ralentit et, après un temps variable, il s'arrête en diastole.

Conclusions. — Si l'on excepte le dérivé ammonium quaternaire, on peut conclure que, vis-à-vis du cœur de grenouille *in situ* et du cœur isolé de lapin, la paraoxybenzylamine et ses dérivés méthylés secondaire et tertiaire se comportent qualitativement de la même façon; à doses convenables, il y a action renforçante se traduisant surtout par une augmentation de l'amplitude et du débit; à doses plus élevées, ces substances exercent une action toxique entraînant tout d'abord l'arrêt du ventricule en systole, puis l'arrêt des oreillettes en diastole. Quantitativement, l'action renforçante, aussi bien que l'action toxicardiaque, paraissent décroître avec l'accumulation des groupes méthyles.

§ 3. — Étude de la 3.4.dioxybenzylméthylamine; comparaison avec l'adrénaline.

(*Thèse doctorat Médecine*, 1910.)

Cet homologue inférieur, non alcoolique, de l'adrénaline a été étudié à l'état de chlorhydrate fusible à 182°; ce sel est soluble en toute proportion dans l'eau et possède comme l'adrénaline la propriété de colorer en vert le perchlorure de fer.

Toxicité générale. — *En injection intraveineuse*, la dose mortelle est d'environ 0 gr. 15 par kilogramme pour le lapin; le chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine est donc aussi peu toxique que le sel correspondant de monoxybenzyldiméthylamine (homordénine); il paraît cinq cents fois moins toxique que l'adrénaline naturelle.

En injection intracérébrale, la dose toxique est comme pour l'homordénine voisine de 0 gr. 035 par kilogramme. Nous trouvons donc entre les doses toxiques intraveineuse et intracranienne les mêmes rapports que ceux qui ont été signalés plus haut pour l'homordénine.

Action sur le cœur de grenouille *in situ*. — L'instillation sur le cœur de grenouille *in situ* de solution de chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine au 1/100 détermine une augmentation très marquée de l'amplitude avec faible ralentissement des pulsations. Toutefois, ce ralentissement est beaucoup moindre qu'avec l'homordénine.

Action sur la circulation chez le chien. — Dans l'action du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine sur la circulation chez le chien normal, on observe deux phases bien distinctes; d'abord une phase passagère caractérisée par une chute brusque de la pression artérielle, avec ralentissement des battements cardiaques et de la respiration, puis une phase durable avec élévation persistante de la pression et accélération des pulsations cardiaques.

Chez le chien atropinisé, on constate l'absence de la phase passagère initiale; il s'ensuit donc que l'appareil cardio-inhibiteur intervient pour une grande part dans la production de ce phénomène. Dans ce cas, le ralentissement cardiaque est dû, comme pour l'homordénine, à une excitation passagère de l'appareil cardio-inhibiteur.

L'examen de la courbe volumétrique du rein démontre que *l'effet principal* produit par la *dioxybenzylméthylamine relève d'une action essentiellement vaso-constrictive*.

Comparaison avec l'adrénaline; rapports entre la structure chimique et l'action vaso-constrictive. — *Qualitativement*, le chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine présente les deux phases typiques de l'adrénaline : 1° une phase initiale fugace consistant en une chute de la pression sanguine, avec ralentissement des battements cardiaques et de la respiration; 2° une phase secondaire persistante caractérisée par une élévation rapide et durable de la tension sanguine avec accélération progressive des pulsations cardiaques. (Pouchet, *Précis de Pharmacologie*, p. 749.)

Il ne m'a pas été permis à l'époque où ce travail a été effectué de comparer expérimentalement les effets *quantitatifs* de l'adrénaline avec ceux du chlorhydrate de dioxybenzylméthylamine; mais des essais ultérieurs, avec une meilleure technique, c'est-à-dire par superposition des tracés, m'ont montré que l'écart entre l'activité vasoconstrictive de l'adrénaline et celle de la dioxylbenzylméthylamine est beaucoup plus important je l'avais estimé; l'adrénaline est environ sept à huit cents fois plus active que son homologue inférieur non alcoolique.

Il faut donc conclure que la fonction alcool de l'adrénaline joue un rôle important au point de vue de son action vasoconstrictive; toutefois, ce rôle paraît être exclusivement additif, puisque les composés où cette fonction manque déterminent qualitativement les mêmes phénomènes.

§ 4. — Étude comparative des deux dioxybenzylamines.

(*Mélanges biologiques* (Livre jubilaire du professeur Charles Richet) [1912], p. 399.)

Les importantes recherches de Barger et Dale dans la série de l'adrénaline ont permis d'assigner à la fonction aminée le rôle essentiel dans l'action vasoconstrictive adrénalinique, à condition toutefois que cette fonction aminée soit rattachée à une chaîne ouverte d'atomes de carbone dont le nombre d'éléments n'est pas indifférent sinon qualitativement, du moins quantitativement. Le maximum d'activité vasoconstrictive s'observe avec une chaîne à deux atomes de carbone fixée par un de ses carbones à un noyau aromatique.

A côté de la fonction aminée qui, ainsi définie, constitue le groupement vasoconstricteur essentiellement actif, on a été amené à considérer, dans la structure des composés adrénaliniques, divers groupements adjuvants tels que les oxhydryles alcooliques et phénoliques dont l'influence additive est parfois considérable. Spécialement en ce qui concerne la fonction alcool, on a pu établir que le remplacement de cette fonction par un carbonyle cétonique affaiblit considérablement l'action vasoconstrictive (Dakin, Lœwy et Meyer, Barger et Dale).

Mes propres recherches, exposées dans le paragraphe précédent, ont montré que, par la suppression complète du chaînon CHOH de l'adrénaline, on obtient une dioxybenzylméthylamine dont l'activité est 7 à 800 fois plus faible.

Ainsi l'importance de la fonction alcoolique de l'adrénaline était amplement démontrée.

Il restait cependant un autre problème intéressant à résoudre, celui de l'importance de la position relative des oxhydryles phénoliques qui, dans l'adrénaline, se trouvent en 3-4, mais qui pourraient occuper d'autres positions.

Barger et Dale ont bien essayé de résoudre cette question; mais ils se sont malheureusement adressés à un composé adrénalinique dont les oxhydryles, en 2-4, tout en étant dans une position différente de ceux de l'adrénaline, ne se trouvent plus, comme dans l'alcaloïde naturel, sur deux carbones contigus (position ortho), si bien que ce composé ne peut plus donner, avec les persels de fer, la réaction si caractéristique de Vulpian.

Il s'ensuit que la faible activité du dérivé dioxy-2-4 observée par les auteurs anglais peut aussi bien être rapportée à l'une des deux causes suivantes : soit aux différences de position des oxhydryles entre eux, soit à la nouvelle disposition des oxydryles par rapport à la chaîne latérale aminée.

Il était donc indispensable, pour résoudre le problème posé plus haut, d'étudier des composés adrénaliniques dans lesquels les oxhydryles, tout en restant fixés sur des carbones contigus, ne se trouvent plus en position 3-4 par rapport à la chaîne aminée.

Or, il n'est qu'une seule série de composés permettant d'effectuer cette étude, ce sont les composés dont les oxhydrylos sont situés en position 2-3.

Je me suis donc efforcé d'examiner deux dérivés adrénaliques isomères, possédant exactement les mêmes groupoments et ne différant que par la position de leurs oxhydryles, chez l'un, en 2-3, chez l'autre, en 3 4.

J'ai examiné comparativement pour ces deux substances la toxicité chez la souris, l'action cardiaque sur le cœur isolé de grenouille ou de lapin et l'action cardio-vasculaire chez le lapin.

Toxicité comparée chez la souris. — En injection sous-cutanée, sur des souris blanches de 21 à 23 gr., les doses mortelles des deux dioxybenzylamines se sont montrées sensiblement de même valeur : environ 9 centigr. par animal, ce qui correspond à une toxicité d'onviron 4 gr. par kilogramme.

Nous considérons comme doses toxiques mortolles les quantités capables de déterminer la mort en un temps limité (moins de cinq minutes).

Cette toxicité à peu près égale des deux dioxybenzylamines contraste avec leur différence très nette d'action cardio-vasculaire (voir p. 75), alors que pour les adrénalines, on sait que la toxicité est sensiblement proportionnelle aux effets cardio-vasculaires. Il est vraisemblablo qu'il s'agit pour les dioxybenzylamines d'une *toxicité moléculaire* due à l'ensemble des fonctions, tandis que dans les adrénalines optiquement isomères, il s'agit vraisemblablement d'une *toxicité fonctionnelle* liée à l'activité considérable, mais variable, de leur chaîne latérale aminoalcoolique.

D'autre part, si l'on compare la toxicité des dioxybenzylamines (4 gr. par kilogramme) à celle rapportée plus haut (p. 65) de la paraoxybenzylamine (1 gr. 80 par kilogramme), on constate que celle-ci est deux fois plus toxique que les composés dioxy correspondants. Nous retiendrons donc ce fait assez important à signalor au point de vue pharmacodynamique, que dans le groupe des oxybenzylamines, l'introduction d'une fonction phénol diminue fortement la toxicité générale.

Action cardiaque comparée des deux dioxybenzylamines. — a) *Action sur le cœur de grenouille isolé en place* (technique de Busquet et Pachon).

1° La *dioxybenzylamine* 1-3-4, que j'ai étudiée également en instillation sur le cœur de grenouille, produit, par perfusion de solutions de chlorhydrate au millième, un léger accroissement de l'amplitude et de la fréquence des pulsations en même temps qu'une augmentation beaucoup plus notable du débit.

La 1-3-4 dioxybenzylamine *renforce donc l'activité cardiaque* et cela indépendamment de son effet sur la fréquence ou l'amplitude de ses pulsations. Cette action renforçante ne se manifeste pas toujours avec une égale intensité

pendant toute la durée d'une perfusion qu'on a prolongée un certain temps; elle est souvent maximum quelques minutes après le passage de la substance, puis elle s'atténue très lentement, tout en restant assez marquée.

La perfusion d'une solution au millième de 1-3-4 dioxybenzylamine peut être prolongée assez longtemps sans provoquer le moindre phénomène cardiotoxique; ce fait est d'autant plus remarquable que la 1-4 oxybenzylamine se comporte très différemment; sur un cœur de grenouille que la 1-3-4 dioxybenzylamine avait laissé intact, la perfusion ultérieure de paraoxybenzylamine (1-4) au millième a déterminé rapidement l'apparition de tout un cortège de troubles cardiaques déjà observés par M. Martinesco et moi, à savoir : alternances, extrasystoles, pauses diastoliques, voire même arrêt du cœur (p. 67).

2° *La* 1 2-3 *dioxybenzylamine* (*HCl*), en solution au millième, ou même à 1 p. 2.000, exerce une action toxique manifeste.

Tout au début, il paraît y avoir une légère augmentation d'amplitude, mais brusquement après dix ou quinze secondes, l'amplitude décroît et le ventricule s'arrête en diastole, tandis que les oreillettes continuent à battre; si, à ce moment, on fait passer à nouveau du liquide de Ringer-Locke, le ventricule recommence à battre très régulièrement. Ce phénomène peut être reproduit plusieurs fois de suite; cependant, après un certain temps, les pulsations du ventricule ne sont plus aussi régulières; on observe des extrasystoles et de la dissociation auriculo-ventriculaire.

A doses plus faibles, 1 p. 5.000, la 1-2-3 dioxybenzylamine exerce seulement une action tonique se manifestant par l'accroissement de l'amplitude et l'augmentation du débit; mais si la perfusion est prolongée un certain temps, on peut voir diminuer l'amplitude et le débit.

Ainsi, vis-à-vis du cœur de grenouille et tout au moins au point de vue quantitatif, la 1-2-3 dioxybenzylamine (ortho) diffère sensiblement de son isomère 1-3 4 (para).

L'action tonique commune aux deux substances s'observe déjà avec les solutions à 1 p. 5 000 d'ortho, et seulement avec les solutions à 1 p. 2.000 de para; quant à *l'action toxique* (arrêt du cœur), elle se produit avec des solutions à 1 p. 2.000 de la première substance, alors que, même avec des solutions au millième de son isomère, la perfusion peut être prolongée assez longtemps sans produire de troubles appréciables.

b) *Action sur le cœur isolé de lapin* (appareil de perfusion du professeur Pachon).

1° *Dioxybenzylamine* 1-3-4. — Les solutions à 1 p. 10.000 et même à 1 p. 50.000 produisent une augmentation très nette de l'amplitude et de la fréquence des pulsations cardiaques; ces effets, qui disparaissent dès qu'on perfuse à nouveau avec du liquide de Ringer-Locke, peuvent être reproduits, quoique avec une intensité moindre, chaque fois qu'on fait passer la substance active.

Fig. 7. — Action vasoconstrictive des doses fortes de paradioxybenzylamine. (Dioxybenzylamine 1.3.4.)

Chien ♂ 11 kilogr. chloralosé. En AB, injection dans la saphène de 15 centigr. de chlorhydrate de paradioxybenzylamine. Tracé (1 centim. = 9 secondes), comprenant les variations correspondantes de volume du rein, de la pression carotidienne et de la respiration (pneumographe de Marey). En R, traits de repère. Dans la partie ultérieure du tracé, non reproduite ici, la ligne représentant les variations volumétriques du rein subit une ascension progressive.

Dans quelques cas où le rythme était normalement altéré, celui-ci est devenu régulier en même temps que les pulsations ont augmenté de fréquence et d'amplitude. Des comparaisons faites sur les mêmes cœurs avec l'adrénaline en solution à 1 p. 200.000, il résulte que celle-ci exerce les mêmes effets renforçants et régulateurs avec une intensité approximativement dix fois plus grande. Nous allons voir que l'activité de l'isomère 1-2-3 rapproche beaucoup plus ce dernier de l'adrénaline.

2° *Dioxybenzylamine* 1-2-3. — Déjà à la dilution de 1 p. 300.000 et même de 1 p. 500.000, les solutions d'orthodioxybenzylamine produisent un très notable accroissement de la fréquence et de l'amplitude. L'effet est d'autant plus intense que la concentration est plus grande; toutefois, dès que celle-ci a atteint un certain taux, on observe, dès le commencement de la perfusion, soit une action dépressive de courte durée immédiatement suivie d'un accroissement considérable de l'amplitude et de la fréquence, soit encore, si la dose est suffisante, un arrêt cardiaque en diastole; c'est ainsi qu'avec une solution à 1 p. 25.000, on observe, immédiatement après le passage du liquide, un allongement de quelques diastoles, puis brusquement un arrêt persistant en diastole; après irrigation nouvelle avec du liquide de Ringer Locke, on constate la reprise des battements cardiaques et bientôt un effet accélérateur et renforçateur d'une remarquable intensité.

L'effet initial d'arrêt diastolique rappelle celui que j'ai obtenu avec la même base sur le cœur de grenouille (voir p. 73). Faute de substance, il ne m'a pas été possible de vérifier si la 1-3-4 dioxybenzylamine ou même l'adrénaline donnent à concentration suffisante un effet analogue. Je me suis donc borné à comparer les deux dérivés 1.2.3 et 1.3.4 d'après les concentrations capables de produire des effets identiques sur le cœur isolé du lapin; il résulte de mes expériences, qu'en ce qui concerne leurs effets cardiotoniques, la dioxybenzylamine 1-2-3 est au moins cinq fois plus active que son isomère 1-3-4.

Nous allons voir que, dans les effets cardio-vasculaires de ces deux substances sur l'animal entier, ces rapports sont renversés et que c'est alors la 1.3.4- dioxybenzylamine qui l'emporte, très vraisemblablement parce que l'action vasoconstrictive de cette substance est de beaucoup supérieure à celle de son isomère 1.2.3.

c) *Action cardio-vasculaire comparée des deux dioxybenzylamines chez le chien.*

1° *Dioxybenzylamine* 1.3.4. — Dans l'action cardio-vasculaire de cette base, on observe deux phases bien distinctes : une phase initiale avec ralentissement et renforcement des pulsations; une phase consécutive avec augmentation d'amplitude et de fréquence. Dès le début de la première phase, la pression artérielle subit une brusque ascension et atteint d'emblée sa valeur maximum; elle se maintient à ce taux élevé pendant près d'une minute, puis elle décroît ensuite faiblement et progressivement, tout en restant encore au-dessus de la normale pendant toute la durée de la seconde phase (fig. 7).

Sur les animaux atropinisés ou sur ceux ayant subi la vagotomie double, l'effet initial d'élévation brusque de la pression artérielle se manifeste également, mais avec une intensité beaucoup plus grande; par contre, on n'observe plus aucune des modifications de fréquence et d'amplitude qui caractérisent la

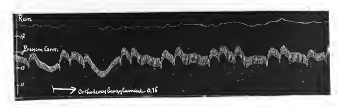


Fig. 8. — Action de l'orthodioxybenzylamine. (Dioxybenzylamine 1.2.3.)

Chien ♂ 8 kilogr. chloralosé, ayant reçu successivement 2 puis 4 et 8 centigr. d'orthodioxybenzylamine ; au signe —>, injection de 16 centigr. de la même substance. (1 cent. = 10 secondes.)

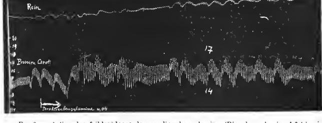


Fig. 9. — Action des faibles doses de paradioxybenzylamine. (Dioxybenzylamine 1.3.4.)

Chien ♂ 8 kilogr. chloralosé, ayant reçu successivement 2, puis 4, 8 et enfin 16 centigr. d'orthodioxybenzylamine (voir tracé de la fig. 8); au signe —> injection de 4 centigr. de paradioxybenzylamine. (1 centim. = 10 secondes.)

première phase; les pulsations conservent leur amplitude normale, et leur fréquence croît progressivement sans subir aucun ralentissement préalable.

Ainsi, comme pour l'adrénaline, c'est à une action excitante sur les centres du vague qu'il faut attribuer le ralentissement initial produit par la 1.3.4- dioxybenzylamine. Quant à l'effet renforçant de cette base sur l'amplitude, effet qui, de même que pour l'adrénaline, ne se produit plus après la vagotomie double, il paraît solidaire de l'effet ralentissant.

L'étude sur le cœur isolé m'a montré que la 1.3 4- dioxybenzylamine, comme

l'adrénaline, produit à la fois une augmentation de la fréquence et de l'amplitude; on peut dès lors concevoir que, chez l'animal non atropinisé, l'excitation de l'appareil cardio-inhibiteur puisse au début l'emporter, et qu'il en résulte initialement un ralentissement auquel serait lié dès lors mécaniquement un accroissement de l'amplitude, une réplétion cardiaque plus grande amenant une évacuation systolique plus grande. Peut-être n'est-ce là toutefois qu'une solution partielle du problème.

L'action exercée *sur les vaisseaux du rein* est variable suivant la dose; au-dessous de 1 centigr. par kilogramme, l'effet initial est sensiblement nul, tandis que postérieurement il y a vasodilatation rénale manifeste; au-dessus de 1 centigr. par kilogramme, et cela d'autant plus nettement que la dose est plus forte, il y a au début une période passagère de vasoconstriction rénale, puis ultérieurement une phase durable de vasodilatation.

Du côté de la *respiration*, l'influence exercée par la 1.3.4- dioxybenzylamine est faible; on observe constamment un léger ralentissement pendant la toute première période de la phase initiale, après quoi le rythme respiratoire reprend son régime normal; après atropinisation, ce ralentissement est moins apparent encore.

2° *Dioxybenzylamine* 1.2.3. — Cette substance s'est montrée si peu active et la petite quantité de produit dont je disposais était si faible, qu'il m'a été impossible d'étudier l'action des fortes doses (3 à 5 centigr. par kilogramme d'animal) qui peut-être auraient produit des phénomènes caractéristiques. Après quelques essais préliminaires qui m'ont permis de constater l'action insignifiante des doses faibles (1 à 2 centigr. par kilogramme), je me suis borné à l'étude comparative des deux isomères; pour plus de sécurité, celle-ci a été faite sur le même animal, j'injectais d'abord la substance peu active 1.2.3, puis son isomère 1.3.4.

De l'une des expériences rapportées ici (fig. 8), il ressort que la dioxybenzylamine 1.2.3 à la dose de 2 centigr. par kilogramme est sans effet appréciable sur la pression artérielle et sur le rythme cardiaque, alors qu'une dose quatre fois moindre de l'isomère 1.3.4 produit une action typique (fig. 9).

Après atropinisation, les différences entre les deux substances isomères restent tout aussi manifestes. C'est ainsi qu'une dose de 2 centigr. de dioxybenzylamine 1.2.3 par kilogramme d'animal ne produit aucun effet caractéristique, tandis qu'une dose moitié moindre (1 centigr. par kilogramme) de dioxybenzylamine 1.3.4 détermine une élévation immédiate de la pression artérielle et tardivement une augmentation très nette de la fréquence.

Conclusions. — Les deux dioxybenzylamines étudiées ici possèdent le même squelette carboné et les mêmes fonctions chimiques; elles ne diffèrent que par la position respective de leurs oxhydryles.

Cette différence de position des oxhydryles ne semble pas avoir d'influence

notable sur la toxicité générale de ces substances, mais elle joue un rôle important dans leur action sur l'appareil circulatoire.

Si, vis-à-vis du cœur isolé de grenouille ou de lapin, la dioxybenzylamine 1.3.4 paraît exercer une action tonique de moindre intensité, elle l'emporte de beaucoup sur son isomère 1.2.3 dans ses effets circulatoires chez le chien. Il n'a pas été possible de décider si cette différence se manifeste qualitativement; mais déjà, au seul point de vue quantitatif, on peut conclure que, dans la série de l'adrénaline, l'intensité de l'action vasoconstrictive doit en grande partie être rapportée à la position des oxhydryles en 1.3.4.

§ 5. — β **Méthylnoradrénaline,**

(*C. R. Acad. Sc.*, **161**, p. 36;
Congrès de Physiologie, Paris, 1920;
Mlle Mulot : *Thèse Doctorat en médecine*, Paris, 1920.)

La β méthylnoradrénaline est un isomère synthétique de l'adrénaline, isomère dans lequel la substitution méthylée, au lieu d'être fixée sur l'atome d'azote, se trouve fixée sur l'atome de carbone voisin, comme le montrent les formules suivantes :

$$(OH)^2 - C^6H^3 - CHOH - CH^2 - \underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{NH}} \qquad (OH)^2 - C^6H^3 - CHOH - \underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{CH}} - NH^2$$

Adrénaline. β-méthylnoradrénaline.

Cette isoadrénaline, comme tous les produits obtenus par synthèse, est un racémique que l'on est parvenu à dédoubler en ses deux composants droit et gauche.

J'ai donc pu comparer, d'une part, la β méthylnoradrénaline gauche avec son isomère gauche, l'adrénaline naturelle, et, d'autre part, les deux β méthylnoradrénalines droite et gauche. Mon élève, Mlle Mulot, a complété cette étude dans sa thèse de doctorat en médecine et elle a déterminé, à cette occasion, la toxicité comparée des deux isomères.

Qualitativement, les effets généraux de ces substances sont identiques entre eux et analogues à ceux produits par l'adrénaline. Les comparaisons rapportées ci-dessous sont donc purement quantitatives.

Comparaison entre l'adrénaline et la β méthylnoradrénaline lévogyre. — Par la superposition des divers tracés obtenus avec des doses voisines de ces deux alcaloïdes lévogyres, il a été constaté que, dans ses effets sur la pression

artérielle, la β méthylnoradrénaline lévogyre est presque aussi active que l'adrénaline.

Si on chiffre par 100 le pouvoir vasoconstricteur de l'adrénaline, celui de la nouvelle base oscille entre 60 et 75.

On peut donc conclure que, dans la série de l'adrénaline, les substitutions sur l'atome de carbone de la chaine latérale tendent à affaiblir les propriétés vasoconstrictives.

Comparaison entre les deux adrénalines droite et gauche. — Abderhalden et Muller avaient déjà étudié les rapports quantitatifs entre ces deux bases et avaient conclu que l'adrénaline gauche est 15 fois plus active que l'adrénaline droite; toutefois il m'a paru difficile de déduire ce chiffre des résultats publiés par ces auteurs. J'ai donc repris cette étude en comparant les courbes obtenues par superposition des tracés. Je suis parvenu à des conclusions voisines de celles d'Abderhalden. Dans ses effets sur la pression artérielle, chez le chien atropinisé, l'adrénaline lévogyre, qu'elle soit d'origine naturelle ou synthétique, s'est montrée 15 à 20 fois plus active que l'adrénaline dextrogyre.

Comparaison entre les deux β méthylnoradrénalines droite et gauche. — Les deux nouvelles bases ont été également comparées au point de vue de leur action sur la pression artérielle par la méthode de superposition des tracés. Il en résulte que la β méthylnoradrénaline gauche est à peu près trente fois plus active que son isomère droit. On retrouve donc ici les mêmes rapports, un peu plus étendus cependant, qu'entre les adrénalines droite et gauche.

§ 6. — Adrénalone.

(E. Jaeger : *Thèse de Doctorat en médecine*, Paris, 1921.)

L'étude de l'adrénalone a été entreprise sous ma direction par M. Jaeger qui en a fait l'objet de sa thèse de doctorat. Nous avons toutefois examiné en commun quelques points de cette étude, notamment ceux qui concernent l'action de l'adrénaline après administration par les voies autres que la voie intraveineuse. Nos travaux ne sont point encore complètement terminés. Néanmoins, nous avons pu observer que l'absorption par la voie stomacale est nulle ou insignifiante; il en est d'ailleurs de même pour l'adrénaline, ainsi que l'avait déjà signalé le professeur Carnot. Nous avons pu constater que, par une veine mésentérique, il faut injecter trois ou quatre fois plus d'adrénaline ou d'adrénalone que par la saphène si l'on veut obtenir sensiblement le même effet. Il y a donc destruction d'une partie des produits adrénaliniques au niveau du foie. Mais

l'absorption stomacale elle-même doit être retardée. Néanmoins nous pensons, sans avoir pu le prouver, que de très petites quantités d'adrénalone ou de ses produits de transformation peuvent pénétrer dans la circulation et exercer les mêmes effets d'association glandulaire que l'adrénaline elle-même.

Nous avons repris les essais concernant l'intensité du pouvoir vasoconstricteur de l'adrénalone et nous l'avons estimé environ 80 à 100 fois plus faible que celui de l'adrénaline. Par contre, la durée d'action de l'adrénalone est nettement plus longue, mais sans compenser sa faible intensité (voir les tracés p. 45).

Par la voie sous-cutanée, on retrouve les mêmes caractéristiques; mais la durée des effets de l'adrénalone est plus manifeste encore et il semble bien que cette propriété soit susceptible d'applications thérapeutiques.

Par la voie intratrachéale, les effets cardio-vasculaires se manifestent rapidement; toutefois l'élévation de la pression artérielle est moins brusque que par la voie intraveineuse, mais elle est, par contre, un peu plus durable.

Nous avons admis, M. Jaeger et moi, que les effets plus durables de l'adrénalone pouvaient être rapportés à la moindre oxydabilité de cette substance dans les tissus. Nous avons en effet constaté *in vitro* que les solutions d'adrénalone sont plus stables que celles d'adrénaline.

Toutefois on pourrait également supposer que le pouvoir d'oxydation des tissus est limité, et que l'adrénalone, administrée en quantités 100 à 200 fois supérieures aux doses habituelles d'adrénaline, ne serait détruite que beaucoup plus tardivement.

M. Jaeger a, de son côté, approfondi l'étude de l'adrénalone soit en précisant le mécanisme de son action, soit en examinant ses effets sur le cœur *in situ*, sur la respiration et sur les glandes sécrétoires, soit enfin en déterminant sa toxicité pour les animaux de laboratoire par les diverses voies d'introduction.

IV. — Glucosides digitaliques.

Le groupe des glucosides digitaliques fournit à la thérapeutique trois substances importantes : la digitaline cristallisée, l'ouabaïne cristallisée et la strophantine amorphe.

J'ai déjà exposé dans la première partie (voir page 38) les recherches que j'ai faites pour caractériser et identifier ces deux derniers glucosides. Je ne ferai donc que rapporter ici les travaux que j'ai entrepris en vue de l'étude pharmacodynamique de ces divers glucosides digitaliques.

Ces travaux sont de deux ordres : les uns ont trait à l'action des digitaliques sur la diurèse et les vaisseaux rénaux, les autres, à l'action cardiaque de

l'ouabaïne et de la strophantine. D'autre part, mon élève et ami M. Martinesco a étudié l'action de l'intrait de digitale sur le cœur isolé de la grenouille et du lapin ainsi que sur le cœur *in situ* chez le chien; ses résultats montrent que, sur le cœur des homéothermes ou des hétérothermes, cet intrait ne paraît pas agir autrement que la digitaline qu'il renferme.

§ 1. — Action des digitaliques sur la diurèse et les vaisseaux rénaux.

(*C. R. Soc. Biol.*, 75, p. 197.)

Pfaff a montré, le premier, que, chez les animaux sains, les faibles doses de digitaliques peuvent favoriser la diurèse, indépendamment de toute modification de la pression sanguine. Jonesco et Lœwi ont observé le même phénomène et montré qu'il s'accompagne de vasodilatation rénale. D'après Schlayer et Tarayasu, ces effets sont plus marqués encore dans les cas pathologiques. Hedinger a confirmé à la fois toutes ces recherches; enfin Gottlieb a comparé cet effet vasodilatateur rénal des petites doses de digitaliques à leur action diastolique cardiaque.

Nous avons repris cette étude en l'appliquant à la digitaline cristallisée qu'aucun des auteurs précités n'avait examinée et en utilisant comme matériel expérimental le chien chloralosé; chez cet animal, en effet, l'action diurétique (sonde dans la vessie ou canule dans l'uretère) et les réactions vasomotrices rénales (oncomètre) sont au moins aussi nettes que chez le lapin et le chat. Nous avons, en outre, étudié comparativement diverses préparations de digitale : infusion, extrait physiologique, etc.; dans chaque cas, nous avons noté la durée des phénomènes.

Nous avons constaté que, chez le chien normal, les doses faibles de digitaliques peuvent déterminer presque immédiatement une augmentation notable de la diurèse sans modification de la pression artérielle (fig. 10 et 11); ce phénomène peut durer plusieurs heures; il est le plus souvent accompagné d'une vasodilatation rénale lente qui croît progressivement pendant les vingt ou trente premières minutes et qui se maintient ensuite pendant un temps plus au moins long; cet effet rénal est toujours précédé, quand la dose est suffisante, d'une action vasoconstrictive passagère sans répercussion sur la pression, mais provoquant une diminution correspondante de la diurèse. Quand la dose est forte, cet effet passager peut être intense; il est alors bientôt suivi de la vasoconstriction rénale durable déjà signalée par Gottlieb et Magnus.

Dans de récentes recherches sur l'ouabaïne nous avons noté également, avec plus d'intensité même, cette action vasoconstrictive rénale initiale et passagère,



Fig. 10. — Action diurétique et vasodilatatrice rénale de la digitaline.

Chien chloralosé reçoit en A—> (injection intraveineuse) un centième de milligramme, par kilogramme. de Digitaline cristallisée.

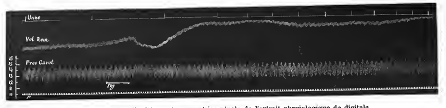


Fig. 11. — Action diurétique et vasomotrice rénale de l'extrait physiologique de digitale.

Chien chloralosé reçoit en —> (injection intraveineuse) deux milligrammes, par kilogramme, d'extrait physiologique de digitale (Perrot et Goris).

ainsi que la vasoconstriction rénale durable, avec élévation de la pression artérielle, que provoquent les fortes doses.

En définitive, comme les autres digitaliques, la digitaline cristallisée et l'extrait physiologique de digitale sont susceptibles, à faible dose, d'améliorer la diurèse chez le chien normal chloralosé.

Cet effet peut se manifester sans que la pression sanguine soit modifiée et il s'accompagne le plus souvent d'une vasodilatation rénale durable, précédée ou non d'une vasoconstriction brusque et de courte durée.

§ 2. — Action toxique cardiaque de l'ouabaïne.

(*Bull. Sc. Pharmacol.*, **29**, mai 1922.)

Cette étude de l'action cardiaque de l'ouabaïne a été effectuée au cours de mes déterminations de la toxicité de ce glucoside chez le chien.

Pour éviter que l'action toxique bulbaire de l'ouabaïne, si bien mise en évidence par Gley, ne vienne compliquer les résultats, j'ai opéré sur le chien anesthésié au chloralose et soumis à la respiration artificielle. Le thorax de l'animal est ouvert et deux fils, fixés l'un au ventricule droit, l'autre à l'oreillette droite et reliés à des tambours enregistreurs, permettent l'inscription des pulsations.

Dans l'intoxication aiguë par l'ouabaïne, on observe successivement les trois phases suivantes : 1° *Une phase de ralentissement.* Ce ralentissement est dû à l'excitation des centres du vague; il dure de la deuxième à la cinquième minute et ne se produit plus après vagotomie double; 2° *Une phase d'accélération.* Pendant cette période le rythme cardiaque retrouve et dépasse même son taux initial. On constate que le vague est devenu inexcitable. Bientôt enfin apparaissent des arythmies et une dissociation auriculaire d'un type spécial $\frac{Or.3}{V.4}$, c'est-à-dire avec rythme ventriculaire plus rapide que celui des oreillettes; 3° *Une phase de fibrillation* qui débute par l'oreillette et qui est suivie bientôt de la *mort du cœur*, celui-ci se dilatant en une diastole très marquée.

Comme l'ont observé MM. Clerc et Deschamps, la fibrillation ouabaïnique peut être interrompue par la quinine ou la quinidine, mais ces substances ne peuvent pas empêcher l'arrêt cardiaque.

Les autres glucosides digitaliques, digitaline, strophantine cristallisée ou amorphe produisent, à la dose près, exactement les mêmes effets.

L'intoxication aiguë par les doses mortelles se produit en 10 à 20 minutes; avec des doses moindres, la mort peut ne survenir qu'après une ou deux heures; les trois phases se déroulent alors avec plus de lenteur; enfin avec des doses plus faibles encore, on n'observe plus que la première et la deuxième phase.

V. — Caféiques.

Dans le groupe des médicaments du collapsus cardiaque, et d'une façon générale dans toutes les médications stimulantes, la caféine et les caféiques occupent une place prépondérante.

Le rôle de la caféine dans l'action pharmacodynamique des caféiques est indiscutable; toutefois, on s'est maintes fois posé la question de savoir si la caféine représente toute l'action des caféiques et, d'une façon plus spéciale, si les effets de ces drogues et de leur principe actif se superposent complètement, sinon qualitativement, du moins en intensité et en durée.

Nous nous sommes proposé, M. Busquet et moi, d'examiner qualitativement ce problème en ce qui concerne le café.

D'autre part, mon élève, M. Martinesco, a étudié comparativement les effets produits sur le travail musculaire et sur la fatigue par la caféine et par la kolatine-caféine; ce produit est, comme on le sait, le complexe caféique isolé par M. Goris de la noix de kola. Il résulte de ces recherches que les effets du complexe caféinique sont plus tardifs, mais aussi plus intenses et de plus longue durée que ceux de la caféine; de plus la kolatine-caféine n'a pas, tout au moins à dose correspondante, l'action contracturante de la caféine.

Je n'exposerai ici que les travaux effectués avec M. Busquet.

Du rôle de la caféine dans l'action exercée par le café sur le cœur, le rein et le système nerveux.

(*C. R. Ac. Sc.*, **155**, p. 362, 857; *Bull. Soc. Hyg. alim.*, **3**, p. 577.)

Rôle de la caféine dans l'action cardiaque du café. — Nos expériences ont été effectuées soit sur le cœur isolé de lapin, soit sur le cœur de chien *in vivo* par cardiographie en *décubitus* latéral gauche.

a) La caféine provoque sur le cœur isolé de lapin une diminution d'amplitude et un ralentissement des battements cardiaques. Cet effet peut être précédé d'une courte période d'accélération avec augmentation de la hauteur des systoles. La caféine commence à être active à la dose de 1 p. 100.000; à 1 p. 5.000, elle devient très toxique.

Le café ordinaire, employé à des doses telles que la teneur du liquide de perfusion en caféine varie entre 1 p. 100.000 et 1 p. 5.000, présente les mêmes modalités d'action que la caféine elle-même.

Enfin le café décaféiné, ajouté à la solution de Ringer-Locke à la même dose que le café ordinaire, exerce lui aussi une influence hypotonique et ralentissante, précédée quelquefois d'une brève période d'augmentation d'amplitude avec accélération.

En résumé, l'effet de ces diverses préparations sur le cœur isolé, même à faibles doses, est surtout un effet toxique. Dans le café ordinaire, cette toxicité est

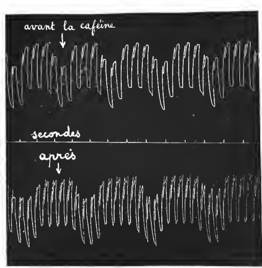


Fig. 12. — Effet accélérateur de la caféine sur le cœur de chien (cardiogramme de décubitus latéral gauche).

due, en dehors de la caféine, à des agents probablement multiples parmi lesquels prennent place les sels de potassium (Aubert et Dehn) et dont l'action se manifeste encore dans le café décaféiné.

b) Chez le chien, la caféine, à la dose de 2 mgr. par kilogramme d'animal (fig. 12), accélère d'une manière durable les battements du cœur; avec des doses de 5 mgr. par kilogramme, la fréquence peut augmenter du simple au double. Le café ordinaire, à une dose correspondant à une teneur de 2 mgr. de

caféine par kilogramme d'animal, produit une pareille accélération, mais celle-ci n'apparaît que quelques minutes après l'injection, retardée sans doute par la présence des sels de potassium.

Quant au café décaféiné, même à doses extrêmement fortes, il est dépourvu de toute action accélératrice (fig. 13); on peut donc conclure que la caféine est l'agent principal de l'action cardiaque du café.

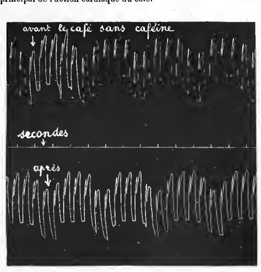


Fig. 13. — Absence d'effet cardio-accélérateur avec le café sans caféine chez le chien (cardiogramme de décubitus latéral gauche).

Rôle de la caféine dans l'action diurétique du café. — Cette étude a été effectuée, chez le chien chloralosé, par injection intraveineuse des infusés caféinés ou non; l'urine, recueillie par une canule dans l'uretère ou par une sonde dans la vessie, était reçue goutte à goutte sur la palette d'un dispositif rhéographique.

Avec le café ordinaire, on observe tout d'abord, pendant deux ou trois minutes, une diminution de l'écoulement de l'urine. Ce ralentissement initial correspond aux troubles cardiaques passagers provoqués par des substances telles

que les sels de potassium contenus dans le liquide injecté. Mais, bientôt, le régime primitif de sécrétion réapparaît et celle-ci ne tarde pas à s'accroître dans de considérables proportions. Par exemple, un animal qui fournit normalement 3 gouttes d'urine par minute en donne jusqu'à 24 quelque temps après l'injection.

Avec le café décaféiné, on observe encore et pour les mêmes raisons que précédemment, un ralentissement initial de la diurèse. Puis celle-ci se rétablit

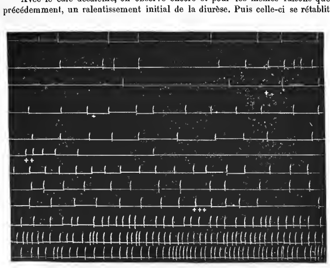


Fig. 14. — Influence de l'eau salée, du café décaféiné et du café ordinaire sur la sécrétion urinaire. En +, injection d'eau salée; en + +, injection de café décaféiné; en + + +, injection de café ordinaire.

et dépasse légèrement son taux primitif. Par exemple, un chien qui sécrète normalement 3 gouttes par minute, en donne 4 à 6 après l'injection de café décaféiné. Chez ce même animal, l'injection ultérieure de café ordinaire porte la sécrétion de 4 gouttes par minute à 25 gouttes. Comme contrôle, l'injection d'eau salée physiologique ne produit qu'une faible augmentation du débit urinaire (fig. 14).

Le café décaféiné possède donc une action diurétique réelle, quoique faible. Elle est due vraisemblablement aux traces de caféine qu'il contient encore et, en outre, à des sels et pigments qui sont capables de traverser le filtre rénal et

qui, comme tels, sont des excitants de la diurèse (Moutard-Martin et Ch. Richet).

Il restait à déterminer si l'énorme différence entre le pouvoir diurétique de ces divers facteurs et celui du café total est due exclusivement au déficit de caféine. Cette question, en effet, se pose d'autant plus légitimement que la décaféination enlève, outre la caféine, divers autres principes susceptibles d'exercer peut-être une action diurétique. Pour résoudre ce problème, nous avons restitué au café décaféiné sa proportion normale de caféine; après cette addition, celui-ci acquiert un pouvoir sécrétoire identique à celui du café ordinaire.

Donc la diminution considérable des effets diurétiques du café après décaféination tient bien à la soustraction de la caféine.

En résumé, la décaféination fait perdre au café la majeure partie de ses effets sur la sécrétion rénale et la caféine est l'agent, sinon exclusif, tout au moins *principal* de l'action diurétique du café.

Role de la caféine dans l'action du café sur le système nerveux. — Nous avons tout d'abord fait porter nos expériences sur l'excitabilité du gyrus sigmoïde chez le chien chloralosé trépané. Nous n'avons observé aucune augmentation notable de l'excitabilité; celle-ci, pour les doses fortes, est même plutôt diminuée; au surplus il n'y a, à ce point de vue, aucune différence sensible entre le café ordinaire et le café décaféiné.

Nos essais concernant l'excitabilité médullaire ont été au contraire très probants. Comme la caféine (Mme Lapicque), l'infusion de café à 25 °/。 exagère l'excitabilité médullaire, chez le chien, à la dose de 5 cm³ par kilogramme, et chez la grenouille, à la dose de 2 cm³ pour un animal de 40 gr. environ. L'attouchement de la peau ou un choc porté sur la table d'expérience produisent des phénomènes tétaniques généralisés analogues à ceux de la strychnine. Le café décaféiné, quelle que soit la dose employée, ne provoque ni exagération des réflexes, ni *a fortiori* de phénomènes spasmodiques.

Quant aux nerfs moteurs et sensitifs, nous avons constaté que la caféine est sans action sur le nerf moteur chez le chien: l'action caféinique sur le même nerf, chez la grenouille, est masquée pour le café ordinaire. Le problème que nous nous sommes posé est donc insoluble par rapport au nerf moteur.

Pour le nerf sensitif, on sait, depuis les recherches récentes de Mme Lapicque, que la caféine, chez la grenouille, ne change pas la chronaxie, c'est-à-dire la constante de temps de la loi d'excitation. De même, dans nos expériences chez la grenouille et chez le chien, nous n'avons pas constaté de modifications nettes d'excitabilité dans le bout central du sciatique après injection de caféine, de café ordinaire et de café décaféiné.

En résumé, le rôle de la caféine dans l'action du café sur le système nerveux est difficile à fixer en ce qui concerne le gyrus sigmoïde et les nerfs périphériques,

Le problème peut, au contraire, se résoudre avec une parfaite netteté par rapport à la moelle : chez la grenouille et chez le chien, la caféine est l'agent principal de l'hyperexcitabilité médullaire produite par le café.

VI. — Anthelminthiques.

Les anthelminthiques constituent, au double point de vue chimique et pharmacodynamique, un groupe très hétérogène. On y rencontre les fonctions chimiques les plus diverses, et les effets physiologiques de ses principaux représentants rattachent ceux-ci à des séries pharmacodynamiques très différentes. D'ailleurs, en ce qui concerne spécialement l'action sur les parasites intestinaux, on sait que certaines drogues comme la santonine interviennent en excitant la motricité des parasites, tandis que la plupart des autres agissent comme paralysants : dans les deux cas, l'expulsion n'est réalisée que par une augmentation de la péristaltique intestinale.

Dans ce groupe des anthelminthiques, j'ai entrepris l'étude de deux alcaloïdes : l'arécoline et la pelletiérine, séduit, d'une part, par la constitution chimique bien établie et relativement simple de ces deux substances, d'autre part, par les effets pharmacodynamiques typiques qu'un examen superficiel m'avait permis de constater chez ces deux substances.

Je ne rapporterai ici que mes travaux sur la pelletiérine ; ceux qui concernent l'arécoline n'étant pas suffisamment avancés et n'ayant pas encore été publiés. La plupart de ces travaux ont surtout trait à l'action cardio-vasculaire. Je rappellerai toutefois que mon élève, M. Guillaumin, a étudié comparativement l'action toxique de divers thymols synthétiques sur la sangsue médicinale. Il a constaté que le thymol naturel (méta) est 2 fois plus toxique que le para et 4 fois plus que le méta. (*Bull. Sc. Pharmacol.*, **17**, 373.)

Étude pharmacodynamique de la pelletiérine.

(*Congrès pour l'avancement des Sciences de Strasbourg*, 1920 ; *Paris médical*, **10**, 1920, p. 389 ; *C. R. Soc. Biol.*, **86**, p. 763.)

Tandis que la nature chimique ainsi que la constitution de la pelletiérine et de son racémique l'isopelletiérine ont tout récemment été définitivement élucidées, l'étude physiologique de ces substances reste encore bien incomplète. Les chiffres de toxicité donnés par les divers auteurs sont peu concordants, et

I. Or. dr.

Ventr. dr.

Temps 1/5 de Seconde + Injection 2 cg 5 Isopelletierine (soit 2 mgr 7 par kilo)

III. Suite du Tracé II

Or. dr

II. Suite du tracé I ci-dessus,

Or. dr.

Ventr. dr.

Temps 1/5 de Seconde

Ventr. dr.

Fig. 15. — Action de l'isopelletiérine sur le cœur du Chien, *in situ*.

Chien 9 kilogr., chloralosé, curarisé et soumis à la respiration artificielle. En +, injection, par la saphène, de 2,5 centigr. d'isopelletiérine neutralisée par l'acide sulfurique. Le ralentissement ainsi que la diminution d'amplitude commencent à se manifester 12 secondes après l'injection. Ce phénomène dure 30 secondes environ. Après quoi accélération et augmentation d'amplitude qui persiste au delà du tracé pendant quelques minutes.

d'autre part, les effets physiologiques de ces bases les font classer tantôt parmi les poisons curarisants, tantôt parmi les poisons du type vératrine.

A la vérité, les phénomènes physiologiques qui ont été observés par les divers auteurs se rattachent surtout à l'action des fortes doses et à l'intoxication aiguë qui se manifestent par des symptômes dans lesquels prédominent les effets sur le système nerveux central.

J'ai repris, en collaboration avec M. Boyer, l'étude de l'action physiologique des doses moyennes et j'ai montré que la pelletiérine doit être rattachée à la nicotine; comme cette dernière, c'est un poison qui atteint successivement, en les excitant, puis en les paralysant, les ganglions parasympathiques et sympathiques. Les effets cardiaques et cardio-vasculaires exposés ci-dessous sont à cet égard tout à fait probants.

Action cardiaque de la pelletiérine. — Le matériel expérimental est constitué par le Chien chloralosé avec thorax ouvert et respiration artificielle.

Grâce à deux fils fixés l'un au ventricule, l'autre à l'oreillette, et reliés à des tambours enregistreurs et inscripteurs, on peut avoir un graphique des pulsations. Après injection par la saphène de 1 à 5 milligr. de pelletiérine par kilogramme d'animal, il se produit presque aussitôt un ralentissement très marqué, avec diminution d'amplitude résultant d'une excitation de l'appareil inhibiteur. En même temps, si la dose est suffisante (5 à 10 milligr. par kilogramme), il y a fibrillation, surtout auriculaire; ces phénomènes sont passagers (voir figure 15). Après une minute ou deux, le rythme s'accélère, pour dépasser bientôt le rythme initial et l'amplitude s'accroît considérablement; il y a alors excitation des accélérateurs, et paralysie du ganglion inhibiteur; cette action paralysante est mise en évidence par ce fait que le vague n'est plus excitable alors que les poisons à action périphérique terminale comme l'arécoline ou la pilocarpine peuvent encore ralentir le rythme ou diminuer l'amplitude. Lorsque la fibrillation s'est installée, elle peut être brusquement suspendue par l'injection de quinine ou de quinidine, ainsi que l'ont montré Pezzi et Clerc. La phase de ralentissement ainsi que le phénomène de fibrillation n'ont plus lieu lorsque l'on a paralysé préalablement les terminaisons du vague par l'atropine. Après la quinine ou la quinidine, qui paralysent les centres du vague (Clerc et Pezzi), la fibrillation n'a plus lieu, mais le ralentissement peut encore se manifester, ce qui montre l'action périphérique de la pelletiérine. La nicotine produit les mêmes effets, mais à des doses environ 20 fois plus faibles. L'isopelletiérine agit comme la pelletiérine.

Quant à la cicutine, elle exerce une action de même nature mais ses effets accélérateurs sont moins marqués.

Action cardio-vasculaire de la pelletiérine. — Pour cette étude, nous avons examiné les variations de pression carotidienne et de volume du rein sur le Chien chloralosé, avant ou après atropine. Sur le Chien non atropinisé, la pelletiérine produit, à la dose de 1 ou 2 milligr. par kilogramme, en même temps qu'une

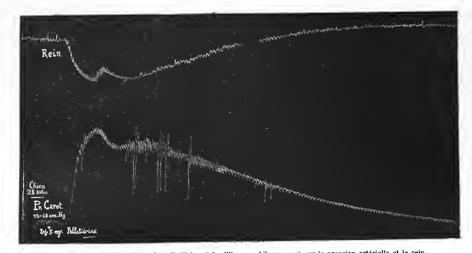


Fig. 16. — Action du sulfate de pelletiérine (1,8 milligr. par kilogramme) sur la pression artérielle et le rein chez le Chien chloralosé et atropinisé.

vasoconstriction rénale intense, une brusque élévation de la pression accompagnée de ralentissement cardiaque et de très grandes pulsations, exactement comme le font les substances adrénaliniques dont le siège est toutefois plus périphérique (terminaisons sympathiques). Après atropine, le ralentissement et les grandes pulsations n'ont plus lieu; l'élévation de la pression artérielle est considérable (voir figure 16).

L'isopelletiérine produit, à l'intensité près, les mêmes effets que la pelletiérine. Par contre, la méthylpelletiérine et la pseudo-pelletiérine n'élèvent pas la pression artérielle.

Il en est de même pour la cicutine, tout au moins aux doses correspondantes ou à des doses quatre ou cinq fois plus fortes.

En définitive, dans ses effets cardiaques et vasculaires, la pelletiérine et l'isopelletiérine se comportent comme la nicotine en excitant, puis en paralysant successivement le vague et le sympathique.

VII. — **Antiseptiques**.

Dans le vaste groupe des antiseptiques qui s'est étendu considérablement depuis la guerre par l'introduction de nouvelles séries : dérivés chlorés des amides (chloramines), homologues de l'hydroquinine (vuzine, eucupine), matières colorantes (acridine, flavine), je n'ai abordé qu'une seule série, l'une des plus anciennes, celle des phénols.

Nous avons trouvé, M. Bouchereau et moi, que les combinaisons des phénols avec l'hexaméthylène-tétramine constituent des formes plastiques parfaitement appropriées tout à la fois par leur maniabilité et par leur solubilité. Parmi ces combinaisons, nous avons spécialement étudié celle qui résulte de l'union de deux molécules de phénol et d'une molécule de base, c'est-à-dire le diphénate d'hexaméthylènetétramine. C'est cette étude que j'exposerai ci-après.

Toutefois, je signalerai auparavant que mon élève, M. Guillaumin, a fait, de son côté, quelques recherches concernant l'action antiseptique de deux thymols qu'il était parvenu à préparer, et il a pu déduire de ses expériences, d'une part, que le thymol naturel (méta) et le parathymol tuent le bacille d'Eberth à des doses sensiblement égales et voisines de 1 p. 3.500 à 1 p. 4.000, d'autre part, que l'orthothymol possède une action deux fois moins énergique car, pour rendre stériles les mêmes cultures, il est nécessaire d'employer des solutions deux fois plus concentrées.

Action antiseptique et toxicité du diphénate d'hexaméthylène tétramine.

(*Bull. Soc. Thérap.*, (4), **25**, p. 277, 1920.)

Le diphénate d'hexaméthylène tétramine contient 57 °/₀ de phénol. Il possède tous les caractères organoleptiques du phénol, quoique légèrement atténués; comme le phénol, il exerce sur les muqueuses une action analgésique locale très nette, mais de courte durée; il diffère de ce produit par l'absence absolue de causticité, ce qui le rend beaucoup plus maniable.

a) Toxicité. — La toxicité du diphénate est légèrement inférieure à celle du phénol qu'il renferme, mais, avec les deux substances, les symptômes sont qualitativement identiques. Chez la souris, la dose mortelle par voie sous-cutanée est de 1 gr. 20 à 1 gr. 30 par kilogramme d'animal, ce qui correspond à une quantité de phénol (0 gr. 70) légèrement supérieure à la dose mortelle de l'acide phénique (0 gr. 5 à 0 gr. 6), pour le même animal. Le phénomène dominant consiste en des convulsions cloniques très rapides qui se prolongent jusqu'à la mort; celle-ci survient par arrêt respiratoire.

b) Pouvoir antiseptique. — Les propriétés antiseptiques du diphénate ont été étudiées sur le staphylocoque doré, mais nous avons également eu l'occasion d'examiner comment se comportent les bacilles lactiques vis-à-vis du diphénate et de ses constituants. 1. *Action sur le staphylocoque.* Nous avons utilisé la méthode de Dakin et Daufresne qui consiste à chercher à quelle concentration de l'antiseptique on parvient à stériliser, après deux heures, à la température du laboratoire, un certain volume de liquide (5 cm³) additionné d'une goutte de culture fraîche de staphylocoque. On a effectué également les mêmes essais en présence de sérum sanguin. Le signe + indique que la culture est positive et le signe — qu'elle est restée stérile.

SANS SÉRUM SANGUIN	AVEC SÉRUM SANGUIN
1 : 300 —	1 : 100 —
1 : 400 —	1 : 150 —
1 : 500 + léger.	1 : 200 + léger.
1 : 600 +	1 : 250 +

On sait que pour le phénol, c'est seulement à la concentration de 1 p. 250, sans sérum, et de 1 p. 50, avec sérum, que la culture n'a pas lieu.

Le pouvoir antiseptique du diphénate d'hexaméthylène tétramine est donc sensiblement deux fois plus élevé que celui du phénol et, comme le diphénate contient seulement 57 p. 100 de phénol, on peut en déduire que ce produit est environ trois fois plus antiseptique que le phénol qu'il contient. Comme, d'autre

part, l'hexaméthylène tétramine ne s'est pas montrée plus active que le phénol, il en résulte que l'association des deux produits a exalté les propriétés antiseptiques de chacun des composants. 2. *Action sur la fermentation lactique.* L'action inhibitrice du diphénate sur la fermentation lactique s'est montrée encore deux fois plus forte que celle produite par la même dose de phénol et, par conséquent environ trois ou quatre fois plus grande que pour la quantité de phénol contenue dans ce diphénate. Mais ici cette exaltation est due à l'hexaméthylène tétramine, car nous avons constaté que cette base possède un pouvoir antiseptique cinq fois plus élevé que le phénol. Nous nous sommes demandé si cette propriété ne serait pas due à la mise en liberté de formol par action de l'acide lactique sur la base. Or, hien que l'acidité initiale reste la même dans tous les cas, nous avons constaté que lorsqu'on augmente la dose de hase jusqu'à la concentration de 7,5 p. 1.000, le milieu ne cultive plus et l'acidité initiale demeure invariable. Ainsi, dans le cas de la fermentation lactique, l'hexaméthylène tétramine paraît posséder un pouvoir antiseptique propre expliquant l'activité du diphénate étudié ci-dessus.

Conclusions. — Parmi les combinaisons que forment les phénols avec l'hexaméthylène tétramine, le diphénate obtenu avec le phénol ordinaire (acide phénique) nous a paru la plus intéressante.

Ce diphénate possède toutes les propriétés, plus ou moins modifiées, de son principal constituant le phénol; il est moins toxique que lui et il est dépourvu de toute causticité. Son pouvoir antiseptique est légèrement mais nettement supérieur à celui du phénol qu'il contient.

VIII. — Sur les groupements actifs au point de vue pharmacodynamique.

Étude des relations entre la structure chimique et l'action physiologique.

(*Bulletin général thérap.*, **164**, janvier 1911; *Paris médical*, **10**, p. 386, 1920; Conférence au Laboratoire de Chimie Organique à la Sorbonne, 23 février 1922.)

A mesure que se sont précisées et accrues nos connaissances sur la structure des substances chimiques, on s'est préoccupé parallèlement de chercher à quelle particularité de structure il convenait de rapporter les principales *propriétés* de ces substances.

Tandis que les *propriétés chimiques*, communes à certains groupements atomiques, conduisirent à créer la notion de fonction chimique, les *propriétés*

physiologiques ou organoleptiques communes de certaines substances amenèrent à envisager eu celles-ci des groupements atomiques spécifiquement actifs.

C'est à l'étude de ceux de ces groupements qui conditionnent l'action physiologique que j'ai consacré une partie de mes recherches de pharmacodynamie. Ces recherches ont été, pour la plupart, développées dans chacun des groupes pharmacologiques précédemment envisagés.

Je ne rapporterai ici que les idées générales que j'ai eu l'occasion d'exposer dans les divers articles que j'ai publiés sur cette question.

Il importe tout d'abord de définir nettement ce qu'il faut entendre par groupement atomique actif.

Il ne suffit pas qu'un composé chimique soit doué d'une action pharmacodynamique déterminée et qu'il possède une constitution chimique bien établie, pour que nous considérions sa fonction, ou l'ensemble de ses fonctions chimiques, comme constituant un groupement atomique actif.

Mais, si les mêmes fonctions, retrouvées ou transportées dans des composés voisins, entraînent la persistance des mêmes propriétés physiologiques, nous pourrons alors envisager ces fonctions comme des groupements physiologiquement actifs.

Prenons comme exemple le composé qui résulte de la substitution d'un hydrogène du benzène pár un oxhydryle, le phénol; si, en opérant la même substitution sur les homologues du benzène, nous obtenons des composés doués des mêmes propriétés antiseptiques plus ou moins accentuées, nous en conclurons que l'oxhydryle phénolique constitue, au point de vue de l'action antiseptique, un groupement atomique actif.

Toutefois cette première condition n'est pas absolument suffisante; il est également indispensable de préciser l'organisme ou le système sur lequel la substance considérée doit exercer son action; sinon, on serait amené à comparer des groupements actifs produisant les mêmes effets apparents, mais agissant en réalité sur des systèmes ou sur des organismes différents. C'est ainsi qu'au point de vue de leur action sur la pupille, on ne saurait considérer comme groupements actifs les fonctions chimiques communes de la cocaïne et de l'atropine, bien que ces deux substances produisent également la mydriase; c'est que, en effet, l'action mydriatique de la cocaïne résulte de l'excitation du sympathique et des nerfs ciliaires longs, tandis que la mydriase atropinique est déterminée par la paralysie du moteur oculaire commun et des nerfs ciliaires courts.

Aussi, ne doit-on envisager chacun des divers groupements actifs, que par rapport à un même système ou à un même organisme.

Nous définirons donc *groupement atomique actif au point de vue pharmacodynamique* tout groupement dont la persistance dans divers composés chimiques, voisins ou non, entraîne la persistance des mêmes effets physiologiques, réalisés par l'intermédiaire des mêmes systèmes.

Au surplus, dans les modalités de l'action physiologique d'une substance, on ne doit pas se contenter d'étudier le groupement atomique actif, il convient d'examiner, d'un point de vue plus général, le problème des relations entre la structure chimique et l'action physiologique et de rechercher les modifications de structure ou de substitutions qui font varier, en intensité ou en durée, les effets physiologiques dus au groupement actif.

Le type d'une telle étude nous est fourni par les substances du groupe de l'adrénaline, substances qui ont été appelées par Dale sympathicomimétiques, parce qu'elles excitent les terminaisons sympathiques dans les divers organes.

Dans cette série, on peut, comme l'ont proposé Barger et Dale, considérer comme groupement atomique actif la fonction aminée greffée soit sur une chaîne comprenant au moins six atomes de carbone, soit sur une chaîne à deux atomes de carbone, fixée à un noyau aromatique.

On peut dès lors envisager successivement l'influence de ce noyau aromatique et de ses fonctions phénols, suivant leur nombre et leur position relative; l'influence de la chaîne latérale et des fonctions alcoolique ou cétonique greffées sur cette chaîne; enfin l'influence des substitutions carbonées fixées sur les atomes de carbone ou d'azote de cette même chaîne latérale.

Les conclusions que j'ai tirées de cette étude peuvent présenter un certain intérêt au point de vue thérapeutique, car elles permettent d'orienter les recherches futures en vue de l'amélioration qualitative sinon quantitative, des substances sympathicomimétiques.

Au point de vue philosophique, cette étude est également des plus captivantes. Il convient, en effet, de signaler que, parmi toutes les séries de bases sympathicomimétiques, la nature a précisément réalisé, avec l'adrénaline, la série la plus active; toutefois, elle n'a pas atteint, dans cette série, le terme le plus efficace qui semble être la noradrénaline.

Cette constatation pourrait d'ailleurs n'avoir rien de surprenant, si nous imaginons que ce sont nos organes qui se sont adaptés à réagir avec le maximum d'intensité vis-à-vis des produits sécrétés normalement par notre organisme. C'est, en effet, par une conception analogue, qu'on admet que l'urée exerce une action sécrétoire presque spécifique sur l'épithélium rénal.

Aussi, à cet égard, est-il plus intéressant de ne considérer que les alcaloïdes végétaux pour lesquels l'action sur nos organes ne saurait être considérée comme la conséquence d'une adaptation.

L'étude didactique que j'ai faite du groupe des mydriatiques et des myotiques, dans une conférence au Laboratoire de Chimie organique de la Sorbonne, m'a conduit, à cet égard, à des conclusions et à des considérations que je tiens à transcrire ici intégralement.

Dans la série des mydriatiques, notamment, non seulement les chimistes ne sont point arrivés à dépasser en puissance les alcaloïdes fournis par la nature,

mais, même lorsqu'ils ont réussi à les égaler, ils n'y sont parvenus qu'en imitant le squelette de leurs noyaux, en en conservant les fonctions fondamentales aminées et alcooliques et en empruntant la structure de leurs acides éthérifiants.

Une telle constatation ne doit cependant pas nous conduire à tirer des conclusions finalistes.

Comment concevoir, en effet, que la nature, inconsciente aussi bien dans sa prodigalité que dans sa parcimonie, ait pu prévoir toutes les applications des principes chimiques créés par elle?

S'il nous fallait imaginer une nature prévoyante, préparant silencieusement de savantes et utiles combinaisons, il nous faudrait aussi imaginer une nature marâtre plaçant à côté du médicament qui soulage et guérit, le poison qui altère ou qui tue.

Laissons donc ces conceptions qui relèvent plutôt du domaine de l'imagination que de celui de la science!

Nos constatations, cependant, n'en restent pas moins fort remarquables.

Pour les expliquer, il nous faut dès lors les attribuer, ou bien à une coïncidence due au hasard, ou encore à ce fait que la nature a créé une immense diversité d'alcaloïdes et que l'empirisme, fondé sur un usage parfois millénaire, ne nous a révélé que les plus actifs.

J'incline à croire qu'il faut rejeter cette dernière hypothèse, car l'étude des nombreux principes constituants nous montre que les dérivés d'un même type ne sont pas aussi divers qu'on pourrait le supposer et que, notamment pour les mydriatiques atropiniques, c'est toujours le même genre de support et le même type d'acide éthérifiant que l'on retrouve dans les végétaux qui fournissent des produits de cette nature.

Il nous faut donc admettre que c'est à un hasard heureux et fortuit qu'est due cette quasi-perfection dans la formation des alcaloïdes naturels mydriatiques et myotiques.

Et quoi donc pourrait nous empêcher de voir là un effet du hasard?

Les chimistes n'ont-ils pas déjà, dans leurs innombrables synthèses, obtenu, eux aussi, de pareilles réussites, incontestablement dues au hasard?

La découverte du sulfonal, de l'antipyrine et de nombreux autres médicaments n'est-elle pas un véritable hasard de laboratoire?

Mieux encore, dans le domaine des parfums, n'est-ce pas un hasard merveilleux qui a fait trouver, du premier coup, dans le musc artificiel, un produit d'une puissance insoupçonnée et, dans l'éther méthylique de l'acide amylpropiolique de M. Moureu, le représentant le plus fin et le plus puissant de la série des éthers d'acides acétyléniques à odeur de violette.

Et cependant, il faut bien convenir que ces coups du sort, ces caprices de la fortune sont excessivement rares.

Aussi la seule méthode qui nous reste, dans le domaine de la pharmacologie

synthétique, est-elle, d'une part, l'étude logique et systématique des divers groupements qui interviennent pour conditionner l'action physiologique; d'autre part, l'établissement des règles qui permettent de modifier ces divers groupements, soit pour améliorer les qualités des substances actives, soit pour en corriger les défauts ou en diminuer la toxicité.

Dans cette voie, les champs les plus vastes restent ouverts aux chercheurs, non seulement par suite de la variété des noyaux qui peuvent servir de support, mais aussi grâce à la diversité des fonctions susceptibles d'être greffées sur ces noyaux.

TROISIÈME PARTIE

CHIMIE PURE ET THÉORIQUE

CHAPITRE PREMIER

CHIMIE PURE

I. — Carbures aromatiques non saturés.

§ 1. — Etude de la chaîne pseudo-allylique — $C(CH^3) = CH^2$.

(*Bull. Soc. Chim.* (3), **27**, 276; **26**, 294, 642, 1065; *C. R. Ac. Sc.*, **134**, 845; **135**, 1346; *Ann. Chim. Phys.* (8), **10**, 145, 198.)
Thèse de Doctorat ès sciences physiques, Paris, 1907.

Préparation. — Les composés à chaîne pseudo-allylique ont été obtenus par la déshydratation des diméthylarylcarbinols, alcools tertiaires qui se préparent facilement à partir des éthers benzoïques ou des acétophénones et au moyen des dérivés organomagnésiens :

$$\underset{\text{Benzoate d'éthyle.}}{C^6H^5 - CO^2 - C^2H^5} \xrightarrow{2IMgCH^3} C^6H^5 - COH(CH^3)^2 \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - C(CH^3) = CH^2.$$

Ces carbures s'obtiennent également, à l'état de pureté, en décomposant simplement par la chaleur les acides méthylcinnamiques correspondants.

$$C^6H^5 - C(CH^3) = CH - CO^2H \xrightarrow{-CO^2} C^6H^5 - C(CH^3) = CH^2.$$

Propriétés physiques et chimiques. — Les constantes physiques des carbures

pseudo-allyliques ont été trouvées intermédiaires entre celles des carbures correspondants allyliques et iso-allyliques. Leurs propriétés chimiques les rapprochent plutôt de ces derniers. Comme ceux-ci, ils sont hydrogénés par le sodium et l'alcool absolu, alors que, dans les mêmes conditions, les composés allyliques ne sont pas réductibles; on a pu réaliser ainsi la synthèse du cumène, du métacymène et du paracymène. Beaucoup plus sensibles aux agents oxydants que leurs isomères allyliques et iso-allyliques, les *carbures pseudo-allyliques* présentent des phénomènes d'autoxydation caractérisés par la formation spontanée de trioxyméthylène.

Ces carbures sont transformés par l'acide sulfurique concentré en dimères qui sont les squelettes carbonés des *acides truxilliques ou isotruxilliques*.

Les dérivés d'addition halogénés des *carbures pseudo-allyliques* sont liquides comme ceux des composés allyliques, alors que les dérivés correspondants des carbures iso-allyliques sont cristallisés. L'élimination de l'halogène à l'état d'hydracide fournit des composés de formules $Ar - C(CH^3) = CHBr$; ceux-ci, soumis en solution éthérée à l'action du sodium ou du magnésium, perdent leur dernière molécule d'hydracide avec transposition moléculaire d'après le schéma suivant :

$$C^6H^5 - C(CH^3) = CHBr \xrightarrow{-HBr} C^6H^5 - C \equiv C - CH^3.$$

L'addition directe de ClOH, BrOH, IOH aux carbures pseudo-allyliques fournit des halohydrines que l'on peut obtenir également par action des dérivés magnésiens aromatiques sur les dérivés monohalogénés de l'acétone.

Ces halohydrines se conduisent normalement vis-à-vis des alcalis; il s'élimine 1 mol. d'hydracide entre l'halogène et l'oxhydryle voisin et il y a formation d'oxydes d'éthylène dissymétriques $Ar - (CH^3)C - CH^2 - O$ (avec un trait reliant C et O) qui, par simple distillation à la pression ordinaire, s'isomérisent en aldéhydes $Ar - CH(CH^3) - CHO$.

Avec certains oxydes ou sels métalliques, tels que HgO, NO^3Ag, l'élimination de l'hydracide s'effectue tout différemment; en effet, on obtient, dans ce cas, non pas des oxydes d'éthylène, mais seulement des arylacétones linéaires alors que les halohydrines initiales étaient ramifiées :

$$Ar - \underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{C}}(OH) - CH^2I \xrightarrow{-HI} Ar - CH^2 - CO - CH^3.$$

On voit que cette réaction a provoqué un phénomène de transposition moléculaire. Je suis parvenu à montrer que cette transposition est due à la migration du radical aromatique. Cette réaction migratrice a été le point de départ de mes travaux ultérieurs sur les transpositions moléculaires et d'une étude théorique des conditions et du mécanisme de ces transpositions (voir p. 123).

§ 2. — **Étude des carbures aromatiques non saturés de formule générale** $Ar - C(R) = CR'R''$.

(*Ann. Chim. Phys.* (8), **10**, 322-378; *Bull. Soc. Chim.* (3), **25**, 276; (4), **19**, 809; *C. R. Ac. Sc.*, **134**, 1505; **172**, 387.)

Parmi les carbures du type $Ar - CH = CH - R$, j'ai étudié spécialement le phénylpropylène $C^6H^5 - CH = CH - CH^3$ et le méthyl-3-phényl$_1$-butylène $C^6H^5 - CH = CH - CH(CH^3)^2$. Les iodhydrines dérivées de ces carbures par fixation de IOH perdent HI par l'action de HgO et fournissent des aldéhydes avec migration phénylique :

$$C^6H^5 - CH = CH - R \xrightarrow[-\,HI]{+\,IHO} CHO - \underset{\displaystyle C^6H^5}{CH} - R.$$

Dans les mêmes conditions, les carbures aromatiques vinyliques simples et $\alpha\alpha$ disubstitués conduisent, comme les carbures à chaîne pseudo-allyliques, à des arylacétones; j'ai étudié le diphényléthylène dissymétrique, le tolylphényléthylène dissymétrique, et le propylstyrolène $C^6H^5 - C(C^3H^7) = CH^2$; dans tous ces composés, la réaction transpositrice s'effectue comme suit :

$$C^6H^5 - C(R) = CH^2 \xrightarrow[-\,HI]{+\,IOH} R - CO - CH^2 - C^6H^5.$$

Les carbures vinyliques α et β disubstitués, parmi lesquels j'ai étudié spécialement le phényl-2-butylène et le phényl-2-amylène, subissent une transposition analogue en arylacétones; d'où, la formule générale :

$$C^6H^5 - C(R) = CH\,R' \xrightarrow[-\,HI]{+\,IOH} R - CO - \underset{\displaystyle C^6H^5}{CH} - R'.$$

Enfin, parmi les carbures $\beta\beta$ disubstitués, je n'ai étudié que le phénylméthyl-2-propylène dont l'iodhydrine se transforme par NO^3Ag non pas en aldéhyde phényldiméthylacétique, comme je l'avais observé autrefois par suite d'une réaction secondaire, mais en phénybutanone, ainsi que je l'exposerai plus loin.

Cette différence de comportement tient à ce que les carbures de ce type fixent l'acide hypoiodeux différemment, à savoir l'iode en α et l'oxhydryle en β.

§ 3. — Étude des carbures à chaine allylique — $CH^2 - CH = CH^2$.

(*Bull. Soc. Chim.* (3), **29**, 1156; (4), **7**, 31; *C. R. Ac. Sc.*, **139**, 481; **147**, 678.)

Ces carbures s'obtiennent en faisant réagir le bromure d'allyle sur les dérivés magnésiens du bromobenzène, du bromonaphtalène et de leurs homologues :

$$\underset{\text{Bromure de phénylmagnésium.}}{C^6H^5 - MgBr} + \underset{\text{Bromure d'Allyle.}}{Br - CH^2 - CH = CH^2} = MgBr^2 + \underset{\text{Allybenzène.}}{C^6H^5 - CH^2 - CH = CH^2}.$$

J'ai obtenu ainsi l'allylbenzène, les ortho et para allyltoluènes et l'α allylnaphtalène. Ces carbures s'isomérisent par ébullition avec la potasse alcoolique en composés isoallyliques (propényliques). Ils fixent IOH en donnant les iodhydrines $Ar - CH^2 - CHOH - CH^2I$ qui peuvent éliminer leur iode sans provoquer de transposition moléculaire, ce qui les différencie des dérivés allyliques et pseudo-allyliques correspondants.

L'extension de la réaction génératrice des chaînes allyliques aux dérivés méthoxylés du benzène m'a conduit à la synthèse de l'estragol :

$$CH^3O - C^6H^4 - MgBr + Br - CH^2 - CH = CH^2 = MgBr^2 + CH^3O - C^6H^4 - CH^2 - CH = CH^2.$$

La même réaction s'applique également non seulement en série grasse, comme l'ont observé MM. Barbier et Grignard, mais encore en série hydroaromatique, comme l'a montré un de mes élèves, M. de Rességuier. Ce dernier a même pu constater que la fixation de $IOCH^3$ sur ces carbures s'effectue dans les deux sens possibles et que l'élimination de HI ne s'accompagne, en aucun cas, de transposition moléculaire.

II. — Éthers phénoliques à chaîne latérale isoallylique ou pseudo-allylique.

(*C. R. Ac. Sc.*, **132**, 561; **139**, 159. 481; **141**, 596; *Bull. Soc. Chim.* (3), **25**, 275; **29**, 1108; (4), **3**, 301, 310, 729; **7**, 330.)

Les essences d'Anis, d'Estragon et de Girofle contiennent, comme principal constituant, des éthers phénoliques à chaîne allylique ou isoallylique qui se rattachent aux dérivés allyliques étudiés dans les pages précédentes.

$$\underset{\text{Anéthol (isoallylique).}}{CH^3O - C^6H^4 - CH = CH - CH^3} \qquad \underset{\text{Estragol (allylique).}}{CH^3O - C^6H^4 - CH^2 - CH = CH^2}.$$

J'ai réalisé, ainsi que je l'ai rappelé ci-dessus, la synthèse de l'estragol par copulation du bromure d'allyle avec le dérivé magnésien du bromoanisol.

M. Béhal et moi, nous avons réalisé la synthèse d'éthers phénoliques à chaîne isoallylique et pseudo-allylique ; nous avons ainsi préparé les éthers phénoliques suivants dont nous avons prouvé ainsi la constitution.

$CH^3O - C^6H^4 - CH = CH - CH^3$ Anéthol (isoestragol).	$CH^3O - C^6H^4 - C(CH^3) = CH^2$ Pseudo-Estragol.
$(CH^3O)(OH)C^6H^3 - CH = CH - CH^3$ Iso eugénol.	$(CH^3O)(OH)C^6H^3 - C(CH^3) = CH^2$ Pseudo-Eugénol.
$(CH^3O)^2C^6H^3 - CH = CH - CH^3$ Méthylisoeugénol Isoallylvératrol.	$(CH^3O)^2C^6H^3 - C(CH^3) = CH^2$ Pseudo-allylvératrol.

Nous avons obtenu de même : l'anol, l'isochavibétol de l'essence de chavibétel, l'isoallylpyrocatéchine, le pseudo-safrol.

Le pseudo-safrol et le pseudo-allylvératrol ont permis à M. Delange de préparer l'isopropylpyrocatéchine.

Ces divers éthers phénoliques peuvent, par leur chaîne isoallylique, fixer l'acide hypoiodeux et donner des iodhydrines de glycol auxquelles l'oxyde jaune de mercure enlève HI avec formation d'aldéhydes résultant d'une transposition moléculaire dont le mécanisme sera exposé plus loin.

III. — Alcools.

§ 1. — Alcool phényléthylique ; alcools isomères ou homologues.

(*C. R. Ac. Sc.*, **137**, 573 ; **146**, 697.)

L'alcool phényléthylique est l'un des principaux constituants de l'eau de rose. J'ai cherché à réaliser la préparation synthétique de cet alcool et de ses homologues. On pouvait penser qu'en faisant agir le trioxyméthylène sur le chlorure de benzylmagnésium, il se formerait normalement de l'alcool phényléthylique ; il n'en est rien ; l'aldéhyde formique, au lieu de s'additionner sur la fonction magnésienne, se fixe anormalement sur le noyau ; cette réaction est tout à fait l'analogue de celle qui conduit aux alcools, aldéhydes et acides-phénols par fixation de HCHO, de $CHCl^3$ et de CO^2 sur les phénols sodés ; mais tandis que, dans ces cas, la fixation peut avoir lieu en ortho et en para, elle a lieu seulement en ortho dans le cas du chlorure de benzylmagnésium. On obtient ainsi l'*alcool orthotoluylique* $CH^3—C^6H^4—CH^2OH$.

J'ai toutefois pu réaliser la préparation de l'*alcool phényléthylique* $C^6H^5—CH^2—CH^2OH$ par réduction de l'oxyde de styrolène. J'ai d'autre part préparé son homologue immédiat l'*alcool hydratropique* $C^6H^5—CH(CH^3) — CH^2OH$ par hydrogénation de l'aldéhyde correspondant (*Ann. Chim. Phys.* (8), **10**, 352) et, de même, l'*alcool p-méthoxy-phényléthylique* $OCH^3—C^6H^4—CH^2—CH^2OH$ (*loc. cit.*, 350).

§ 2. — Alcools pinacoliques.

(*Ann. Chim. Phys.* (8), **16**, 237.)

L'action du bromure de phénylmagnésium sur l'aldéhyde diphénylméthylacétique nous a fourni, à M. Dorlencourt et à moi, un alcool pinacolique cristallisé, suivant le schéma

$$(C^6H^5)(C^6H^5)(CH^3)C—CHO \xrightarrow{C^6H^5MgBr} (C^6H^5)(C^6H^5)(CH^3)C—CHOH—C^6H^5.$$

L'étude de la déshydratation de cet alcool avec transposition rétropinacolique a été effectuée sous ma direction par Mlle J. Lévy; à cette occasion un grand nombre d'autres alcools pinacoliques ont été préparés; leur déshydratation s'effectue régulièrement suivant le mécanisme des autres transpositions rétropinacoliques (*Bull. Soc. Chim.* (4), **19**, 878).

IV. — Alcools vinyliques; leurs éthers oxydes et leurs éthers sels.

§ 1. — Alcools vinyliques.

(*C. R. Acad. Sc.*, **144**, 924; **145**, 628; *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 106; **5**, 396.

Aucun alcool vinylique secondaire à fonction simple n'a été jusqu'ici isolé à l'état de liberté. L'alcool méthylanisyl-vinylique que nous avons isolé, M. Daufresne et moi, à l'état cristallisé, constitue le premier représentant du groupe des alcools vinyliques à fonction simple.

Dans son remarquable mémoire sur la *Desmotropie et la méromérie*, Michael (*Liebig's Annalen*, **363** (1908), 20-35) indique qu'on ne connaît que trois alcools vinyliques : l'alcool de MM. Tiffeneau et Daufresne, l'alcool diphénylvinylique et le triphényléthénol de Binz.

Ce dernier composé étant un alcool vinylique tertiaire ne saurait être rattaché que de loin aux alcools vinyliques secondaires; ceux-ci se transforment spontanément en aldéhydes, tandis que le vinol de Binz ne s'isomérise pas en cétone et ne serait d'ailleurs, d'après M. Orékhoff, que la triphényléthanone elle-même.

Quant au prétendu alcool diphénylvinylique, il suffit de se reporter aux données de la littérature pour constater qu'il ne s'agit, au sujet de cet alcool, que d'une supposition sur la nature de l'aldéhyde diphénylacétique; j'ai d'ailleurs pu démontrer que le fait sur lequel s'appuyait cette hypothèse est controuvé; en effet, l'aldéhyde diphénylacétique est susceptible de s'oxyder en acide correspondant; de plus, ses constantes physiques et surtout sa réfraction moléculaire s'accordent pour en faire un aldéhyde et non un alcool vinylique.

Notre alcool vinylique $CH^3O - C^6H^4 - C(CH^3) = CHOH$ est donc le premier représentant connu d'une classe de composés importants au point de vue de la chimie théorique.

Un peu avant que j'eus découvert ces alcools vinyliques (1907), Staudinger avait décrit une nouvelle classe de composés, les cétènes, qui ne sont autres que les cétones correspondantes (1905).

$$\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>C = CHOH \qquad \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>C = CO$$

Alcool vinylique. Cétène.

En 1914, un de mes élèves, M. Marcel Le Brazidec, a décrit un exemple d'alcool vinylique tertiaire appartenant à la série hydrocyclique, le phényl 2-méthyl 1 cyclohexène 1 ol; ce dérivé se forme également par transposition et sa fonction alcool est intracyclique.

Je décrirai ci-dessous les deux alcools vinyliques obtenus par moi.

Alcool méthylanisylvinylique : $CH^3O - C^6H^4\text{-}C(CH^3) = CHOH$. — La préparation de cet alcool vinylique consiste à traiter le dibromure d'estragol par l'acétate de potassium en solution alcoolique, puis à soumettre le produit brut ainsi obtenu à l'action de la potasse alcoolique.

Mais le même alcool peut être formé directement en une seule opération quand on soumet, à chaud, le dibromure d'estragol à l'action d'une solution de carbonate de potassium :

$$\underset{\text{Dibromure d'estragol.}}{CH^3O - C^6H^4 - CH^2 - CHBr - CH^2Br} \rightarrow \underset{\text{Alcool méthylanisylvinylique.}}{CH^3O - C^6H^4 - \overset{\overset{\displaystyle CH^3}{|}}{C} = CHOH.}$$

On voit qu'au cours de cette réaction la chaîne linéaire de l'estragol est devenue chaîne ramifiée; il y a donc eu, pour le moins, une transposition moléculaire.

Voici comment j'ai proposé d'interpréter cette si curieuse réaction : l'acétate

de K transforme le dibromure en acétobromhydrine qui a été isolée et qu'on peut distiller; cette acétobromhydrine perd HBr sur un même atome de carbone, puis, sous l'influence de la potasse alcoolique, il y aurait isomérisation par déplacement de la double liaison :

$$CH^3O - C^6H^4 - CH^2 - C[HBr] - CH^2(OCOCH^3) \xrightarrow{-HBr} CH^3O - C^6H^4 - CH^2 - C - CH^2(OCOCH^3)$$

$$CH^3 - C\begin{cases} C^6H^4.OCH^3 \\ CHOH \end{cases} \xleftarrow{\text{isomérisation alcaline}} CH^3 = C\begin{cases} C^6H^4.OCH^3 \\ CH^2(OCOCH^3) \end{cases}$$

L'alcool vinylique ainsi obtenu fond à 79°; il distille dans le vide; mais, à la pression ordinaire, il se transforme en aldéhyde méthoxyhydratropique. Il fixe le brome, décolore le permanganate de potasse; il est stable en présence des alcalis, mais les acides minéraux l'isomérisent facilement. Les acides organiques faibles tels que l'acide acétique sont sans action; l'anhydride acétique peut le transformer en acétate. Cet acétate, saponifié par l'eau de baryte, régénère l'alcool vinylique

La réfraction moléculaire observée est supérieure d'une unité à la réfraction théorique, alors qu'avec l'aldéhyde et l'alcool correspondant, la réfraction observée est théorique.

Il m'a semblé que la méthode d'obtention de cet alcool vinylique ou de son acétate était trop complexe, et j'ai cherché à trouver une méthode plus directe; je l'ai trouvée dans l'action de l'anhydride acétique sur le glycol du pseudo-estragol dont j'ai réalisé spécialement la préparation :

$$CH^3O - C^6H^4 - C(OH)(CH^3) - CH^2OH.$$

On observe, dans cette réaction, la formation d'une quantité prépondérante de l'acétate vinylique identique à celui décrit ci-dessus :

$$CH^3O - C^6H^4 - C(CH^3) = CHO(COCH^3)$$

et fournissant comme lui, par saponification barytique, l'alcool méthylanisylvinylique fusible à 79°.

Alcool méthylpipéronylvinylique : $CH^2O^2 - C^6H^3 - C(CH^3) = CHOH$. — Le bromure de safrol fournit, dans les mêmes conditions que le bromure d'estragol, un alcool vinylique, non cristallisé il est vrai, mais s'isomérisant comme le précédent en aldéhyde correspondant et donnant comme lui, avec l'anhydride acétique, un acétate fixant Br^2, décolorant MnO^4K et régénérant par saponification barytique l'alcool vinylique initial.

En résumé, les modes d'obtention des alcools vinyliques se rangent en deux catégories :

Les unes (méthodes transpositrices) fournissent directement les alcools vinyliques, elles consistent dans l'action soit de CO^3K^2 seul, soit de CH^3CO^2K suivi de KOH alcoolique sur les dibromures allyliques aromatiques, ou encore dans l'action de AgOH sur les iodhydrines styroléniques aromatiques; *les autres* (méthodes indirectes) consistent dans la saponification ménagée des acétates vinyliques obtenus eux-mêmes comme produits secondaires dans l'action prolongée de l'anhydride acétique sur les glycols primaires tertiaires.

Les alcools vinyliques fonctionnent exactement comme tous les autres alcools non saturés (oxydation, hydrogénation, acylation, alcoylation, réfraction moléculaire, etc.); leur propriété caractéristique consiste dans leur facile transformation en aldéhydes par l'action de la chaleur ou des acides minéraux; ils possèdent néanmoins une stabilité relative; certains peuvent être distillés dans le vide et bouillent alors environ 30° plus haut que l'aldéhyde correspondant et 10° plus haut que l'alcool saturé.

Ces alcools vinyliques constituent une preuve bien nette de la coexistence possible des deux formes correspondantes énolique et aldéhydique chez les dérivés à fonction simple.

Il n'existe donc aucune impossibilité structurale s'opposant à l'obtention des alcools vinyliques à l'état libre; ce fait est en contradiction formelle avec la règle classique d'Erlenmeyer. « Tous les alcools secondaires dans lesquels les deux affinités du radical $= CHOH$ sont saturées par les deux affinités correspondantes d'un atome de carbone (par l'intermédiaire d'une double liaison) se transposent en aldéhyde au moment même de leur formation. »

La règle d'Erlenmeyer ne doit donc plus être acceptée dans son sens rigoureux; elle doit se réduire à la constatation de *la tendance que possèdent les alcools vinyliques secondaires à fonction simple, à se transformer en la forme aldéhydique plus stable.*

Il est d'ailleurs très probable que la disubstitution et surtout la disubstitution dissymétrique rendent plus stable la fonction alcool vinylique (voir ci-après § 3).

§ 2. — Éthers oxydés vinyliques secondaires.

(*C. R. Ac. Sc.*, **145**, 593, 811; *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 1205.)

Je n'envisagerai spécialement ici que les éthers vinyliques secondaires : $Ar - CH = CHOR$ et $ArR' - C = CHOR$, et non pas les éthers vinyliques tertiaires qui sont connus depuis longtemps.

Les éthers vinyliques secondaires de structure : $Ar - CH = CHOR$ ne sont bien connus que depuis les travaux de Nef (*Lieb. Annalen*, 1899), et surtout de Moureu (*Bull. Soc. Chim.* (3), **31**, 1904, 527). Ces auteurs ont constaté que

les carbures acétyléniques vrais peuvent fixer les éléments des alcools primaires en donnant des éthers vinyliques secondaires monosubstitués :

$$C^6H^5 - C \equiv CH \xrightarrow{C^2H^5OH} C^6H^5 - CH = CHOC^2H^5.$$

Or, cette méthode n'est pas applicable aux éthers vinyliques secondaires disubstitués : ArR'C=CHOR. Seules les méthodes de transpositions que j'ai étudiées conduisent à la fois aux dérivés monosubstitués et disubstitués de ces alcools vinyliques. Ces méthodes consistent à traiter les iodhydrines des glycols monoalcoylés aromatiques par l'oxyde d'argent ou par l'oxyde jaune de mercure.

C'est ainsi qu'avec la méthyliodhydrine du phénylglycol, on obtient, par élimination de HI et transposition moléculaire, l'ω-méthoxystyrolène :

$$C^6H^5 - CHOCH^3 - CH^2I \xrightarrow{AgOH} CH(OCH^3) = CH - C^6H^5.$$

De même, avec les iodhydrines analogues dérivées de l'anéthol ou de l'isosafrol, on obtient dans les mêmes conditions les éthers vinyliques disubstitués :

$$OCH^3 - C^6H^4 - CHOCH^3 - CHI - CH^3 \xrightarrow{HgO} CH(OCH^3) = C\begin{cases} C^6H^4OCH^3 \\ CH^3 \end{cases}.$$

Cette réaction est d'une importance capitale au point de vue théorique, car elle démontre la matérialité de la migration et en explique le mécanisme.

L'hydrolyse de ces éthers vinyliques conduit aux aldéhydes correspondants, comme l'avaient bien observé Nef et Moureu pour les monosubstitués. J'ai pu constater, en commun avec M. Dorlencourt, que, dans cette hydrolyse, la saponification ne s'effectue pas directement.

C'est ainsi qu'en chauffant l'ω-méthoxystyrolène :

$$C^6H^5 - CH = CHOCH^3$$

avec l'acide iodhydrique dilué, nous avons pu transformer à peu près complètement cet éther vinylique en phénylacétaldéhyde, sans qu'il y ait eu formation d'iodure de méthyle et sans que le titre de la solution acide soit changé; il y a vraisemblablement addition de HI sur la double liaison, I se fixant sur le carbone ω, puis substitution de OH à I, et enfin départ de CH^3OH. Toutefois, on pourrait également admettre que ces réactions (addition de HI, etc.) se sont effectuées sur l'oxygène devenu tétravalent; ce qui équivaudrait à une saponification directe. (*Ann. Chim. Phys.* [8], **16**, 239, en renvoi.)

§ 3. — **Éthers sels vinyliques secondaires** (acétates).

(*C. R. Ac. Sc.*, **145**, 628; **150**, 1180; *Bull. Soc. Chim.* (4), **5**, 396.)

Ces acétates peuvent s'obtenir par éthérification des alcools vinyliques en les chauffant avec l'anhydride acétique.

Ils se forment directement et régulièrement par l'action de l'anhydride acétique sur des glycols primaires tertiaires.

J'ai ainsi obtenu les acétates suivants :

Acétate de l'alcool diméthylvinylique . . . . $CH^3-COO-CH=C\begin{cases}CH^3\\CH^3\end{cases}$ (I)

Acétate de l'alcool méthylanisylvinylique . . . . . . $CH^3-COO-CH=C\begin{cases}C^6H^4.OCH^3\\CH^3\end{cases}$ (II)

Acétate de l'alcool diphénylvinylique . . . . $CH^3-COO-CH=C\begin{cases}C^6H^5\\C^6H^5\end{cases}$ (III)

Seul l'acétate de l'alcool dissymétriquement disubstitué (II) a pu être saponifié par l'eau de baryte en donnant l'alcool vinylique correspondant déjà obtenu autrement (voir p. 108); les autres acétates donnent naissance, en se saponifiant, à l'aldéhyde correspondant.

Si l'on pense, comme Bouveault, que la stabilité de certains alcools vinyliques est due à leurs substitutions électro-négatives, on voit que cette condition n'est pas suffisante et qu'il faut faire intervenir, comme facteur influent, la dissymétrie des groupes substituants.

V. — Action du magnésium sur quelques bromures vinyliques aromatiques.

(*Bull. Soc. Chim.* (3), **27**, 1186; *C. R. Ac. Sc.*, **135**, 1346; *Ann. Chim. Phys.* (8), **10**, 171.)

J'ai étudié spécialement l'ω-bromo-styrolène et son homologue α-méthylé, l'ω-bromométhylstyrolène.

Nef avait déjà examiné l'action du sodium sur le premier de ces bromures; il avait constaté que Na est capable d'éliminer directement HBr à l'état de NaBr en mettant en liberté H qui hydrogène le carbure formé dans la première phase.

Avec le magnésium, les réactions sont beaucoup plus complexes qu'avec le métal alcalin employé par Nef.

a) ω-BROMO MÉTHYLSTYROLÈNE $C^6H^5 - C(CH^3) = CHBr$. — Le magnésium réagit sur la solution éthérée de ce bromure de trois façons distinctes :

1° Il donne le dérivé magnésien vrai : $C^6H^5 - C(CH^3) = CHMgBr$. En effet, si on traite ultérieurement par l'eau, on obtient du méthylstyrolène $C^6H^5 - C(CH^3) = CH^2$, ou encore, si on soumet le composé magnésien à un courant de CO^2, on le transforme en deux acides méthylcinnamiques isomères;

$$C^6H^5(CH^3)C = CHMgBr \xrightarrow{+CO^2} C^6H^5(CH^3)C = CH - CO^2H.$$

2° Il provoque, par formation de $MgBr^2$, la soudure des deux radicaux méthylstyroléniques ;

$$2C^6H^5(CH^3)C = CHBr + Mg = MgBr^2 + C^6H^5(CH^3) - C = CH - CH = C(CH^3)C^6H^5.$$

3° Il élimine directement HBr et donne naissance au système instable $C^6H^5 - (CH^2)C = C =$ qui doit s'isomériser aussitôt en $C^6H^5 - C \equiv C - CH^3$; en même temps, une partie de ce phénylallylène se transforme en phénylpropylène sous l'action de l'hydrogène mis en liberté :

$$2C^6H^5(CH^3)C = CHBr + Mg = MgBr + C^6H^5C \equiv C - CH^3 + C^6H^5 - CH = CH - CH^3.$$

b) ω-BROMOSTYROLÈNE : $C^6H^5 - CH = CHBr$. — Avec ce bromure, l'action du magnésium est plus complexe encore :

1° Il y a soudure de deux radicaux styroléniques conduisant au diphénylbutadiène $C^6H^5 - CH = CH - CH = CH - C^6H^5$;

2° Il y a formation du dérivé magnésien $C^6H^5 - CH = CHMgBr$;

3° Il se produit élimination directe de HBr avec formation de phénylacétylène, de $MgBr^2$ et d'hydrogène qui va intervenir secondairement :

$$2C^6H^5 - CH = CHBr + Mg = MgBr^2 + H^2 + 2C^6H^5 - C \equiv CH.$$

4° L'hydrogène formé en (3°) réduit la moitié du phénylacétylène en styrolène, lequel se polymérise partiellement :

$$C^6H^5 - C \equiv CH + H^2 = C^6H^5 - CH = CH^2.$$

5° Le phénylacétylène formé en (3°) déplace une partie du dérivé magnésien vrai formé en (2°) et met en liberté du styrolène :

$$C^6H^5 - CH = CHMgBr + C^6H^5C \equiv CH \rightarrow C^6H^5 - C \equiv CMgBr + C^6H^5 - CH = CH^2.$$

Finalement la réaction contient les produits suivants :

$$C^6H^5 - CH = CHMgBr, \quad C^6H^5 - C \equiv CMgBr, \quad C^6H^5 - CH = CH^2, \quad (C^6H^5CH = CH^2)n,$$

de sorte que si l'on décompose par l'eau, on obtient un mélange de styrolène, de phénylacétylène et de métastyrolène, tandis que si on fait passer un courant de CO^2, on obtient du styrolène et son polymère, plus deux acides, l'*acide cinnamique* et l'*acide phénylpropiolique*.

c) ω-BROMO-ALLYLBENZÈNE : $C^6H^5 - CH^2 - CH = CHBr$. — L'action du magnésium sur ce bromure a été étudiée récemment par mon élève, M. PORCHER, qui a obtenu tout à la fois le carbure acétylénique correspondant et le dérivé magnésien vrai; celui-ci fixe en effet CO^2 pour donner l'acide phénylcrotonique.

VI. — Glycols. Transformation des α-glycols en aldéhydes ou acétones avec ou sans migration.

On sait que les α-glycols au moins une fois primaires sont transformés par les agents déshydratants en aldéhydes, et les glycols bisecondaires ou secondaires-tertiaires en acétones :

$$RR' - COH - CH^2OH \xrightarrow{SO^4H^2} RR' - CH - CHO \qquad (I)$$

$$R - CHOH - CHOH - R' \xrightarrow{SO^4H^2} R - CH^2 - CO - R' \qquad (II)$$

Toutefois le sens dans lequel s'effectue la réaction (II) peut être profondément modifié quand les deux substituants R et R' sont des radicaux aromatiques; on obtient dans ce cas une aldéhyde; c'est ainsi que l'hydrobenzoïne se transforme en diphénylacétaldéhyde :

$$C^6H^5 - CHOH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{SO^4H^2} \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \!\!> CH - CHO.$$

C'est la classique *transposition de l'hydrobenzoïne*.

Dans le but de déterminer le mécanisme de cette réaction, j'ai préparé un grand nombre d'α-glycols dont j'expose ci-dessous les principaux types, me réservant d'étudier plus loin les conditions et le mécanisme de leur transposition.

§ 1. — α-Glycols primaires-tertiaires.

(*C. R. Ac. Sc.*, **137**, 1260; *Ann. Chim. Phys.* (8), **10**, 341-344.)

J'ai étudié spécialement ceux de ces glycols qui se rapprochent de l'hydrobenzoïne, c'est-à-dire ceux qui sont substitués par un ou deux radicaux aromatiques.

Leur préparation est différente suivant qu'ils sont disubstitués symétriquement ou non. Les glycols symétriquement disubstitués s'obtiennent par l'action des composés organomagnésiens sur le glycolate d'éthyle :

$$OH.CH^2.COOC^2H^5 + 2R.MgBr \rightarrow \genfrac{}{}{0pt}{}{R}{R'}\!\!>COH - CH^2.OH.$$

Les glycols dissymétriques doivent être préparés par ébullition des bromures correspondants avec de l'eau en présence de carbonate de baryte.

Tous ces glycols se transforment par déshydratation en aldéhydes sans migration phénylique. C'est ainsi que le diphénylglycol (isomère de l'hydrobenzoïne), le méthylphénylglycol et le méthyltolylglycol dissymétriques sont déshydratés en donnant les aldéhydes diphénylacétique, hydratropique et paraméthylhydratropique.

On sait, d'autre part, qu'en série grasse les α-glycols au moins une fois primaires se déshydratent de même, sans exception, en aldéhydes correspondants.

Donc, en série grasse comme en série aromatique, les glycols au moins une fois primaires se transforment en aldéhydes sans transposition.

§ 2 — Glycols bisecondaires.

(*C. R. Ac. Sc.*, **144**, 924; *Ann. Chim. Phys.* (8), **10**, 345.)

Ces glycols s'obtiennent par l'action du carbonate de soude sur les dibromures (ou les halohydrines) des composés éthyléniques correspondants, ou encore, suivant le procédé de Balbiano, par action lente des solutions aqueuses d'acétate mercurique sur ces composés éthyléniques eux-mêmes.

Le phénylméthylglycol symétrique fusible à 92° se transforme par ébullition avec l'acide sulfurique dilué en phénylacétone, sans transposition.

$$C^6H^5 - CHOH - CHOH - CH^3 \rightarrow C^6H^5 - CH^2 - CO - CH^3.$$

Les chimistes Zincke et Zahn [*D. chem. Ges.*, **43** (1910), 849] ont confirmé ce fait pour le glycol fusible à 92° et ont observé la même réaction avec le glycol isomère stérique fusible à 56°.

La réaction se passe d'une façon entièrement analogue avec le glycol de l'anéthol :

$$OCH^3 - C^6H^4 - CHOH - CHOH - CH^3 \xrightarrow{-H^2O} OCH^3 - C^6H^4 - CH^2 - CO - CH^3.$$

Balbiano a prétendu avoir obtenu un résultat différent (R. Ac. dei Lincei,

5e série, 17, II, 259); de nouvelles expériences m'ont conduit à confirmer complètement mes conclusions antérieures. [*C. R. Ac. Sc.*, **150** (1910), 1181]. Enfin, des recherches récentes de mon élève, M. Emilien Le Brazidec, ont, une fois de plus, confirmé la formation d'acétone anisique dans la réaction ci-dessus.

§ 3. — Glycols secondaires tertiaires.

(*C. R. Ac. Sc.*, **143**, 126, 1242; *Ann. Chim. Phys.* (8), **16**, 237; *Bull. Soc. Chim.* (4), **27**, 834; **29**, 445; **29**, 809.)

En série aliphatique, l'action du bromure d'éthylmagnésium sur le lactate d'éthyle conduit à une acétone méthylée, la diéthylacétone [1] sans transposition.

$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix}\!\!>\!COH - CHOH - CH^3 \xrightarrow{-H^2O} \begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix}\!\!>\!CH - CO - CH^3.$$

Il n'en est plus de même pour les glycols, contenant au moins un groupe aromatique. L'étude de ces glycols a été commencée en commun avec M. Dorlencourt et continuée avec la collaboration de M. Orékhoff d'une part, et d'autre part, grâce aux travaux personnels (thèses inaugurales) de mes élèves : Mlle J. Lévy (*Bull. Soc. Chim.*, 29, 820, 865, 872) et M. Fr. Billard (*id.*, 29, 429).

Les glycols en question peuvent être obtenus facilement par l'action des composés organomagnésiens appropriés, soit sur la benzoïne (et ses dérivés), soit sur le lactate d'éthyle, soit sur le phénylglycolate d'éthyle (et ses dérivés). Cette méthode présente une grande souplesse et permet de réaliser la synthèse de glycols nombreux et variés. L'étude approfondie de la déshydratation de ces corps nous a montré que la marche de cette réaction était conditionnée non seulement par la constitution du glycol, mais encore par le réactif employé. C'est ainsi que les glycols $C^6H^5(R)COH\ CHOH\ C^6H^5$ homologues de l'hydrobenzoïne, peuvent se déshydrater, en donnant soit des aldéhydes, soit des cétones transposées ou non. De même, les glycols $C^6H^5\ CHOH\ COH\ (R)_2$ donnent lieu, suivant les conditions, à des phénomènes de transposition tout à fait analogues.

Enfin, les glycols trisubstitués aromatiques dérivés du triphénylglycol $(C^6H^5)^2COH.CHOHC^6H^5$, dont nous avons étudié toute la série des dérivés paraméthoxylés, peuvent conduire, suivant le nombre et la position des groupes anisyles, à des produits soit aldéhydiques, soit cétoniques transposés ou non.

J'exposerai plus loin, dans le chapitre de chimie théorique, quelles sont les conclusions générales que nous avons tirées de nos expériences.

1. La semi-carbazone de cette diéthylacétone a été décrite par erreur comme fusible à 98°; une préparation récente nous a montré que le point de fusion est en réalité 134°.

VII. — Halohydrines des α-Glycols.

L'étude de ces halohydrines présente un intérêt pratique et théorique considérable; c'est à partir de ces composés, que M. Fourneau a pu préparer de nombreux aminoalcools dont les dérivés benzoylés sont doués de propriétés anesthésiques; d'autre part, ces halohydrines peuvent, sous des influences diverses, perdre une molécule d'hydracide en donnant lieu à des transpositions moléculaires variées. J'examinerai successivement les chlorhydrines et les iodhydrines des α-glycols.

§ 1. — Chlorhydrines des α-glycols.

(*C. R. Ac. Sc.*, **134**, 775.)

Ces halohydrines s'obtiennent en soumettant les acétones chlorées à l'action des dérivés organomagnésiens. J'ai préparé ainsi la diméthyl-, la méthyléthyl- et la méthylphényl-glycol-chlorhydrine.

La plus importante d'entre elles, la *méthyléthylglycolchlorhydrine*, sert à la préparation de la *stovaïne*. Elle se forme en quantité prépondérante dans l'action du bromure d'éthylmagnésium sur la monochloracétone :

$$CH_3 - CO - CH_2Cl \xrightarrow{C_2H_5MgBr} \begin{matrix} C_2H_5 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> COH - CH_2Cl.$$

En réalité, cette réaction principale est accompagnée d'une réaction secondaire dont nous avons, M. Fourneau et moi, bien élucidé le mécanisme; le dérivé magnésien de la chlorhydrine perd $MgCl_2$ pour donner l'oxyde de méthyléthyl-éthylène et celui-ci réagit à nouveau sur le bromure d'éthylmagnésium de la façon suivante :

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \!\!> C(OMgCl) - CH_2Cl \xrightarrow{MgCl_2} \begin{matrix} C_2H_5 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> \underset{\diagdown O \diagup}{C - CH_2}$$

$$\xrightarrow{+ C_2H_5MgBr} C_2H_5 - \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH} - CHOH - CH_2 - CH_3.$$

On obtient ainsi le méthyl 3. hexanol 4. dont nous avons préparé de nombreux

dérivés et démontré la constitution par voie synthétique (*C. R. Ac. Sc.*, **145**, 436).

L'action des dérivés organomagnésiens aromatiques sur l'épichlorhydrine avait conduit M. Fourneau à la préparation d'une *éphédrine* synthétique; nous avons repris en commun cette étude et nous avons pu montrer que les chlorhydrines obtenues dans ces conditions possèdent la formule générale Ar—CH^2—CHOH—CH^2Cl. De sorte que les aminoalcools préparés à partir de ces chlorhydrines ont pour formule Ar—CH^2—CHOH—CH^2—NRR' [*Bull. Soc. Chim., Fr.* (4), **1**, 1227].

§ 2. — Iodhydrines des α-glycols.

(*C. R. Ac. Sc.*, **143**, 649.)

Les iodhydrines peuvent servir, au même titre que les chlorhydrines, pour la préparation des aminoalcools; c'est M. Fourneau qui, le premier, a montré tout le parti qu'on pouvait en tirer pour la synthèse des éphédrines.

La réaction qui donne naissance aux iodhydrines est due à Lipmann; elle consiste à faire réagir l'iode sur des dérivés non saturés en présence d'eau et d'oxyde jaune de mercure. Mais les travaux de cet auteur, ainsi que ceux de Bougault, laissaient indéterminé le lieu de fixation de I et de OH; j'ai montré que dans les dérivés aromatiques cette fixation s'effectue dans une seule direction, l'oxhydryle se plaçant toujours sur le carbone le plus voisin du radical aromatique et l'atome d'iode sur le carbone le plus éloigné.

J'ai reconnu ultérieurement que cette règle souffre quelques exceptions. Aussi je crois pouvoir lui donner aujourd'hui une forme plus générale en disant que l'oxhydryle se place toujours sur l'atome de carbone le plus substitué, c'est-à-dire ayant le moins d'affinité disponible, en tenant compte de ce que le radical aromatique absorbe toujours plus d'affinité que tout autre radical aliphatique ou hydrocyclique. Quand les deux carbones sont substitués par des affinités sensiblement égales, ce qui est le cas pour les carbures éthyléniques aliphatiques, la substitution a lieu dans les deux sens, comme l'a montré mon élève De Rességuier.

Avec le styrolène, j'ai obtenu l'iodhydrine du phénylglycol C^6H^5—CHOH—CH^2I ; cette iodhydrine permet de préparer l'oxyde de styrolène et de passer ainsi à l'iodhydrine isomère C^6H^5—CHI—CH^2OH cristallisée et fusible à 79° ; elle m'a servi en outre à préparer le plus simple des aminoalcools aromatiques, le diméthylaminophényléthanol.

J'ai pu démontrer que es mêmes règles de fixation s'appliquent également à l'addition des éthers de l'acide hypoïodeux aux carbures aromatiques, à savoir que l'atome d'iode se fixe toujours sur le carbone le moins substitué, tandis que le reste (OAlc.) se fixe sur le carbone possédant le moins d'affinité disponible.

Avec le styrolène, on obtient en effet les composés suivants :

$$C^6H^5 - CH(OCH^3) - CH^2I, \qquad C^6H^5 - CH(OC^2H^5) - CH^2I, \qquad C^6H^5 - CH(OC^5H^{11}) - CH^2I,$$

qui résultent de l'addition au styrolène des hypoïodites de méthyle, d'éthyle et d'amyle. Ces iodhydrines d'alcoylglycols sont des composés stables; ils peuvent être distillés dans le vide sans décomposition, tandis que les iodhydrines elles-mêmes (en série aromatique du moins) se décomposent quelquefois partiellement, le plus souvent brusquement et totalement, même lorsqu'on effectue la distillation sous un vide très réduit.

La structure de ces alcoyliodhydrines découle très simplement de ce que, par traitement par la potasse alcoolique suivi d'hydrolyse acide, on obtient des acétophénones

$$C^6H^5 - CH(OH) - CH^2I \xrightarrow{-\,HI} C^6H^5 - C(OH) = CH^2 \xrightarrow[\text{acide}]{\text{Hydrolyse}} C^6H^5 - CO - CH^3,$$

alors qu'avec les composés isomères, on devrait obtenir des aldéhydes.

Avec le diméthylstyrolène, on obtient, d'après les mêmes règles :

$$C^6H^5 - CH = C\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases} \xrightarrow{IOCH^3} C^6H^5 - CHI - C(OCH^3)\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}.$$

En traitant cette alcoyliodhydrine par la potasse il y a remplacement de l'iode par OH et l'on obtient un monoéther de glycol (*C. R. Acad. Sc.*, **172**, 387).

L'action des amines primaires ou secondaires ne peut servir à fixer la position de l'halogène, car il y a formation intermédiaire d'oxydes d'éthylène; par contre, nous avons montré, M. Fourneau et moi, que les amines tertiaires se fixent directement à la place où se trouvait situé l'atome d'iode [*B. Soc. Chim. Fr.* (4), **15**, 275].

VIII. — Oxydes d'éthylène.

§ 1. — Préparation et propriétés des oxydes d'éthylène.

(*C. R.*, **140**, 1458, 1595; **141**, 662; **145**, 436.)

Les oxydes d'éthylène présentent un grand intérêt pharmacologique. On sait qu'ils additionnent l'ammoniaque et les amines primaires pour donner des amino-alcools; ils fixent les amines tertiaires en fournissant des cholines à l'état d'hydrates.

M. Fourneau et moi, nous avons examiné les termes inférieurs substitués dissymétriquement :

$(CH^3)(CH^3)>C-CH^2$ (pont O)
Oxyde de diméthyl éthylène (P. ébull. 51-52°).

$(C^2H^5)(CH^3)>C-CH^2$ (pont O)
Oxyde de méthyl éthyléthylène (P. ébull. 81-82°).

$(C^2H^5)(C^2H^5)>C-CH^2$ (pont O)
Oxyde de diéthyl éthylène (P. ébull. 105-106°).

Les points d'ébullition de ces oxydes et leur grande volatilité nous avaient fait songer à envisager leur emploi comme anesthésiques généraux ; mais ces composés sont assez toxiques, ils ne paraissent pas s'éliminer par les voies respiratoires, mais se transforment en glycols correspondants plus toxiques.

Nous avons également préparé des oxydes d'éthylène symétriques : l'oxyde de triméthyl éthylène (éb. 75°-76°), l'oxyde de diméthyl 1-2 éthyléthylène (éb. 106°-108°) et l'oxyde de méthyldiéthyléthylène (éb. 128°-130°).

Nous avons d'autre part étudié quelques oxydes d'éthylène aromatiques.

L'*oxyde de styrolène* $C^6H^5—CH—CH^2—O$ est un composé stable et bouillant sans isomérisation vers 191°-192°, tandis que les autres oxydes aromatiques s'isomérisent le plus souvent par simple distillation en acétones ou aldéhydes correspondants. La propriété la plus intéressante de cet oxyde est de fixer HI en donnant une iodhydrine cristallisée $C^6H^5—CHI—CH^2OH$, qui est l'isomère de l'iodhydrine génératrice $C^6H^5—CHOH—CH^2I$ (*C. R. Ac. Sc.*, **146**, 697).

Les autres oxydes d'éthylène que nous avons isolés en série aromatique ont surtout un intérêt théorique à cause de leur transformation spontanée par distillation en aldéhydes ou acétones (*C. R. Acad. Sc.*, **140**, 1595 ; **141**, 662). Ma priorité sur ce sujet, étudié simultanément par Klages, est établie par ma communication au Professeur Bouveault qui la signala dans son mémoire sur les aldéhydes (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, **31** (1904), p. 1309, en renvoi).

Avec mes collaborateurs M. Orékhoff et Mlle J. Lévy, nous avons repris récemment l'étude des oxydes de styrolène. Leur transposition peut avoir lieu, suivant le réactif, avec migration soit du méthyle, soit du phényle.

Les oxydes d'éthylène ou mieux encore les *oxydes diéthyléniques* pourraient être les produits intermédiaires des transpositions des glycols.

§ 2. — Actions des dérivés organo-magnésiens sur les oxydes d'éthylène substitués.

(*Bull. Soc. Chim.* (3), 33, 740 ; (4), 1, 1227.)

Nous avons déjà eu l'occasion d'exposer quelques-uns des résultats obtenus dans l'étude de cette réaction. Nous pouvons les résumer ici.

a) Avec les oxydes d'éthylène monosubstitués la réaction, effectuée sur l'épichlorhydrine, se passe comme suit :

$$R - \underset{\diagdown O \diagup}{CH - CH^2} + BrMgR' \rightarrow R - CHOH - CH^2 - R'.$$

Henry a obtenu des résultats identiques avec des oxydes d'éthylène de même structure.

b) Avec les oxydes d'éthylène monosubstitués aromatiques, particulièrement avec l'oxyde de styrolène, la réaction s'effectue dans un sens différent :

$$C^6H^5 - \underset{\diagdown O \diagup}{CH - CH^2} \xrightarrow{+ BrMgR} C^6H^5 - CH^2 - CHOH - R.$$

c) Avec les oxydes d'éthylène disubstitués dissymétriques (Fourneau et Tiffeneau, *Bull. Soc. Chim.* (3), **33**, 741 ; L. Henry : *C. R. Ac. Sc.*, **145**, 24) la réaction se passe de la façon suivante :

$$\underset{\diagdown O \diagup}{{}^{R}_{R'}{>}C - CH^2} + BrMgR' \rightarrow RR = CH - CHOH - R'.$$

L. Henry a complété cette étude en montrant que les oxydes disubstitués symétriques et les tétrasubstitués fonctionnent comme dans les paragraphes *a* et *b*.

IX. — Acides.

Acides cinnamiques homologues.

(*C. R. Ac. Sc.*, **138**, 985 ; *Ann. Chim. Phys.*, (8), **10**, 173.)

Tandis qu'on connaît bien les acides α-alcoylcinnamiques, on n'avait pas encore décrit les acides β correspondants. J'ai préparé ces acides par condensation des acétophénones avec les éthers chloracétiques ou iodacétiques en présence de zinc ou de magnésium. Les oxyéthers ainsi formés distillent dans le vide, mais ils sont peu stables et se dédoublent, par distillation à la pression ordinaire, en acétophénones et acétate d'éthyle ;

$$C^6H^5 - C(OH)(CH^3) - CH^2 - CO^2C^2H^5 = C^6H^5 - CO - CH^3 + CH^3 - CO^2C^2H^5.$$

Si on déshydrate ces oxyéthers par le chlorure d'acétyle, puis, si on les saponifie, on obtient les acides cinnamiques correspondants.

$$C^6H^5 - C(OH)(CH^3) - CH^2 - CO^2C^2H^5 \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - C(CH^3) = CH - CO^2C^2H^5.$$

L'*acide α-méthylcinnamique* fond à 98° ; son éther méthylique cristallise et fond à 28° ; l'anilide correspondante est fusible à 121°.

La réduction de cet acide fournit l'acide dihydro-méthylcinnamique ou phényl β-butyrique fusible vers 40°.

L'*acide paraméthyl-α-méthylcinnamique* $CH^3 - C^6H^4 - C(CH^3) = CH - CO^2H$ obtenu de la même façon que le précédent, à partir de l'acétotoluone, cristallise et fond à 136°.

X. — Sur les acides méthyl- et diméthylgéraniques ; étude du mécanisme de leur cyclisation.

Synthèse et structure du dihydromyrcène.

(*C. R. Ac. Sc.*, **146**, 1153.)

La formation de deux séries de dérivés α et β, par isomérisation des composés géraniques, a conduit TIEMANN à interpréter cette cyclisation par fixation et élimination successive de 2 mol. d'eau, alors que, comme l'avaient montré BARBIER et BOUVEAULT [*Bull. Soc. Chim.* (3), **15** (1896), 1006] un seul oxhydryle suffit strictement pour produire la cyclisation :

$$(CH^3)^2 : C : CH(CH^2)^2 . \underset{\substack{|\\ CH^3}}{C} : \overset{+}{CH} . CO^2H \rightarrow (CH^3)^2 : C\boxed{(OH)} . CH^2 , (CH^2)^2 . \underset{\substack{|\\ CH^3}}{C} : C\boxed{\overset{+}{H}} . CO^2H.$$

On voit que si dans cette formule, on remplace l'hydrogène + par un groupe méthyle, la cyclisation ne devra plus être possible, si l'on adopte le mécanisme de BARBIER et BOUVEAULT.

Or, l'expérience montre qu'avec de tels dérivés la cyclisation a lieu. Pour cette démonstration, on condense la méthylhepténone naturelle avec l'éther α-chloropropionique, en présence de zinc ou de magnésium ; le produit de cette condensation est déshydraté par le chlorure d'acétyle et on obtient ainsi l'éther α-méthylgéranique qui, par saponification, fournit l'acide correspondant.

Or, l'acide α-méthylgéranique, aussi bien que son éther éthylique, est cyclisé par l'acide sulfurique concentré. On est donc obligé d'admettre le mécanisme proposé par Tiemann, consistant dans la fixation de 2 molécules d'eau :

$$(CH^3)^2 : C : CH(CH^2)^2 . \underset{\displaystyle CH^3}{C} : \underset{\displaystyle CH^3}{C} . CO^2H \rightarrow (CH^3)^2 : C \boxed{(OH)} . CH^2(CH^2)^2 \underset{\displaystyle CH}{COH} . \underset{\displaystyle CH^3}{C} \boxed{H} . CO^2H,$$

l'une des molécules d'eau, en s'éliminant, produit la cyclisation, tandis que la seconde molécule d'eau s'élimine entre deux carbones voisins ; on voit que dans ces conditions, on ne peut obtenir qu'un acide de la série β et non, comme Tiemann, les acides des deux séries α et β.

L'*acide α-méthylgéranique* et l'acide *cyclométhylgéranique* bouillent au même point (156-158 sous 12^{mm}), mais ils diffèrent très notablement par leurs densités et leurs indices de réfraction.

Pour que les conclusions ci-dessus soient tout à fait valables, il était indispensable d'étudier l'homologue diméthylé, l'acide *αα-diméthylgéranique* :

$$(CH^3)^2 = C = CH - CH^2 - CH = \underset{\displaystyle CH^3}{C} - \overset{\displaystyle CH^3}{\underset{\displaystyle CH^3}{C}} - CO^2H.$$

En effet, dans ce composé, il n'y a plus possibilité de fixation d'une seconde molécule d'eau en position convenable pour la cyclisation. Or, on constate qu'avec cet acide la cyclisation ne se produit pas.

C'est donc bien le mécanisme proposé par Tiemann qu'il faut définitivement adopter pour les cyclisations dans la série géranique.

Au cours de ce travail, j'ai soumis l'acide α-méthylgéranique à la distillation sous la pression ordinaire et j'ai obtenu ainsi, par perte de CO^2, un carbure aliphatique que j'ai identifié avec le *Dihydromyrcène*, préparé par Enklaar en hydrogénant le myrcène naturel.

Avec l'acide cyclométhylgéranique, j'ai obtenu de même le *cyclodihydromyrcène*.

CHAPITRE II

CHIMIE THÉORIQUE

Mécanisme des transpositions moléculaires.

La plupart de mes travaux de chimie théorique ont eu pour objet l'étude du mécanisme des transpositions moléculaires.

Mes idées sur ce sujet ont été exposées en détail dans une conférence faite en 1906 au laboratoire de M. HALLER. Depuis cette époque, j'ai eu l'occasion de préciser et de démontrer plus rigoureusement encore certains mécanismes, spécialement celui des migrations dans le groupe des iodhydrines des glycols aromatiques et dans la série de l'hydrobenzoïne.

L'exposé que je vais en faire ici constitue donc une mise au point sommaire de l'état actuel de la question.

Par transpositions moléculaires, il faut entendre en général toutes permutations effectuées à l'intérieur des molécules.

Toutefois l'effet de ces permutations est tout différent suivant la nature des échanges. Tandis que les migrations intramoléculaires d'atomes ou de groupements non carbonés ne modifient jamais la structure du squelette carboné initial,

Migrations d'hydrogène.

$$C^6H^5 - \underset{\underset{CH^3}{|}}{C} \overset{O}{\frown} CH^2 \rightarrow C^6H^5 - \underset{\underset{CH^3}{|}}{CH} - CHO$$

$$CH^3O - C^6H^4 - \underset{\underset{CH^3}{|}}{C} = CHOH \rightarrow CH^3O - C^6H^4 - \underset{\underset{CH^3}{|}}{CH} - CHO$$

les migrations de radicaux carbonés y provoquent, au contraire, des modifications profondes comme en témoignent les deux réactions transpositrices suivantes, dans lesquelles la même migration du radical phényle va produire deux effets inverses : redressement d'une chaîne ramifiée dans l'une, dans l'autre, transformation de la chaîne linéaire initiale en chaîne ramifiée :

Migrations du radical phényle.

$$C^6H^5 - \underset{\underset{CH^3}{|}}{COH} - CH^2I \xrightarrow{-HI} CH^3 - CO - CH^2 - C^6H^5$$

$$C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^3 \xrightarrow{-HI} CHO - \overset{\overset{C^6H^5}{|}}{CH} - CH^3$$

C'est à ces *transpositions de structure* qu'on a coutume d'appliquer, dans un sens plus restreint, l'expression de *transpositions moléculaires*; c'est elle que nous allons étudier maintenant brièvement.

Les transpositions jusqu'ici connues peuvent se classer en deux groupes :

Dans l'un, *transpositions des molécules stables*, on peut ranger tous les cas où la migration, s'effectuant sans réaction d'addition ou d'élimination, conduit à l'obtention d'un corps de même composition centésimale que le produit initial : transformation des carbylamines en amines (Nef), des méthylanilines en paratoluidines, des pyrols et pyridines alcoylés à l'azote en composés correspondants alcoylés sur un des atomes de carbone (synthèse de la nicotine).

Dans un second groupe, *transpositions des molécules instables*, on peut ranger tous les cas où la transposition est la conséquence d'une réaction initiale éliminatrice d'eau, d'hydracide et de tout groupe binaire; la réaction transpositrice comprendrait, dans ces cas, deux phases simultanées : une phase initiale de désaturation et une phase finale de réorganisation.

C'est à ce second groupe qu'appartiennent les diverses transpositions que j'ai étudiées ; j'examinerai successivement les transpositions des molécules instables provoquées par des migrations intramoléculaires qui résultent de l'élimination soit d'hydracide, soit de sels halogénés $MgCl^2$, $ZnCl^2$, soit d'une molécule d'eau. La transposition benzilique rentre dans le même groupe, mais elle résulte de la fixation et non de l'élimination d'une molécule d'eau.

I. — Transpositions moléculaires des dérivés halogénés par élimination d'hydracide.

§ 1. — Dérivés halogénés à fonction simple.

(*C. R. Ac. Sc.*, **136**, 1902, 1346.)

Certains composés halogénés éliminent HBr sur un même atome de carbone; il en résulte un système instable qui se transpose par migration d'un des radicaux carbonés.

Dans l'exemple suivant, j'ai montré que le magnésium suffit pour provoquer à froid cette transposition.

$$\underset{\omega\text{-bromométhylstyrolène.}}{C^6H^5-\underset{\displaystyle CH^6}{\overset{}{C}}=CHBr} \xrightarrow[\text{action de Mg}]{-\ HBr} \underset{\text{Système instable.}}{C^6H^5-\underset{\displaystyle CH^3}{C}=C=} \rightarrow \underset{\text{Phénylallylene}}{\underset{\displaystyle CH^3}{C}\equiv C-C^6H^5}$$

Le cas du diphénylchloréthylène de Battenberg est analogue, mais le réactif employé, potasse alcoolique, est beaucoup plus énergique :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix}\!\!>C = CHCl \xrightarrow{-\,HCl} C^6H^5 - C \equiv C - C^6H^5.$$

Dans ces deux exemples, surtout dans ce dernier, on constate que l'élimination de l'hydracide ne pouvait s'effectuer autrement que je l'ai formulée ; aussi est-ce par le même mécanisme que j'ai interprété deux réactions analogues où cette élimination pourrait s'effectuer différemment :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix}\!\!>CH - CH^2Cl \xrightarrow{-\,HCl} \begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix}\!\!>CH - CH = \rightarrow C^6H^5 - CH = CH - C^6H^5$$

Diphénylchloréthane — Stilbène.

(Hepp : D. Chem. Ges., **6**, 1439)

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C - C\,\boxed{HBr} - CH^3 \xrightarrow{-\,HBr} \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C = C\!\!<\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \quad \text{(Couturier).}$$

Bromure d'alcool pinacolique. — Tétraméthyléthylène.

§ 2. — **Dérivés halogénés à fonctions complexes : iodhydrines des glycols.**

Lorsque les iodhydrines des α-glycols sont soumises à l'action du nitrate d'argent, elles perdent facilement HI en donnant des composés aldéhydiques ou cétoniques qui, dans certains cas, ne présentent plus le même squelette carboné que l'iodhydrine initiale : il y a eu, dans ces cas, *transposition moléculaire*.

Les premiers exemples de ces transpositions ont été observés en série aromatique avec des composés qui présentaient les structures suivantes :

$$Ar - CHOH - CHI - R \rightarrow Ar - CH\!\!<\begin{matrix} CHO \\ R \end{matrix} \quad \text{(Bougault)}$$

et

$$\begin{matrix} Ar \\ R \end{matrix}\!\!>COH - CH^2I \rightarrow R - CO - CH^2 - Ar \quad \text{(Béhal et Tiffeneau).}$$

Ces réactions ne préjugeaient en rien de la nature du radical migrateur, lequel, surtout si on admettait la formation intermédiaire d'oxydes d'éthylène, pouvait être aussi bien le radical aliphatique R que le radical aromatique Ar.

L'étude attentive de ces réactions et de quelques autres me conduisit à admettre que toutes ces transpositions en apparence si différentes, puisqu'elles se traduisent, dans un cas, par un redressement de la chaîne, dans l'autre, par sa

ramification, sont provoquées, les unes et les autres, par une même cause : la *migration du radical phényle.*

Je constatais en effet, d'une part, que ce radical est susceptible d'émigrer et, d'autre part, que, chaque fois que ce radical est absent ou éloigné, la transposition n'a pas lieu.

Je fus ainsi amené à rassembler toutes ces réactions migratrices en un même groupe et à les désigner sous le nom de *transpositions phényliques.*

Dans ces transpositions, le rôle du radical phényle pouvait être multiple. Il pouvait tout d'abord contribuer à donner, aux iodhydrines obtenues par addition de IOH aux carbures aromatiques, une structure particulière [1] et, sans doute, plus favorable; le radical phényle pouvait en outre faciliter l'action des agents éliminateurs de HI de façon à ce que l'énergie produite dans la réaction rende la transposition nécessaire.

A vrai dire, je préférais déjà, dès cette époque, admettre que la transposition est la conséquence d'une nécessité structurale, et supposer que, sous la double influence de la substitution aromatique en position favorable et de la nature du réactif, l'élimination de HI a lieu sur un même atome de carbone d'où nécessité de la migration.

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix}\!\!>C(OH) - C\overline{|HI|}\,CH^3 \xrightarrow{-HI} \begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix}\!\!>C(OH) - \overset{\downarrow}{\underset{\Vert}{C}} - CH^3 \rightarrow CHO - CH<\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C(OH) - C\overline{|HI|} - CH^3 \xrightarrow{-HI} \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C(OH) - \overset{\downarrow}{\underset{\Vert}{C}} - CH^3 \rightarrow CH^3 - CO - CH<\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Cette hypothèse était d'autant plus justifiée que de pareilles éliminations étaient déjà connues dans d'autres séries et que, dans le groupe même des iodhydrines, j'avais pu en démontrer rigoureusement l'exactitude.

En effet, en soumettant certaines alcoyliodhydrines à l'action de AgOH ou de HgO, j'ai obtenu directement le dérivé non saturé vinylique, qui est précisément le témoin du mécanisme réactionnel :

$$OCH^3 - C^6H^4 - CH(OCH^3) - C\overline{|HI|} - CH^3 \rightarrow CH(OCH^3) = C<\begin{matrix} C^6H^4OCH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Méthyliodhydrine dérivée de l'anéthol. — Ether oxyde méthylique de l'alcool méthylanisylvinylique.

1. L'iode se fixe toujours sur le carbone ayant le plus d'affinité, c'est-à-dire sur le carbone le plus éloigné du radical phényle, sauf lorsque ce carbone est bisubstitué alors que le porteur du phényle n'est que monosubstitué.

Il ressort très nettement de cette réaction : 1° que, malgré l'atome d'hydrogène libre que présentent les deux carbones voisins, l'iode, sous l'influence de HgO, tend à s'éliminer avec l'hydrogène du carbone même où il est fixé; 2° cette élimination a créé un système instable qui rend la migration *nécessaire*.

J'ai donc admis, jusqu'à ces dernières années, que, dans la transposition phénylique, la nécessité de la migration était la conséquence d'une élimination de HI sur le carbone porteur de l'halogène.

L'étude de la déshydratation de certains α-glycols et notamment des alcoylhydrobenzoïnes, dont j'avais déjà souligné, dès la fin de 1907, l'étroite analogie avec les iodhydrines de glycols, me fit songer à appliquer aux iodhydrines le schéma que j'avais proposé à la même époque pour la transposition pinacolique.

Dans cette conception, les réactions migratrices que j'ai formulées ci-dessus peuvent s'écrire :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix}\Big\rangle CO[\overline{H}] - CH[\overline{I}] - CH^3 \xrightarrow{-HI} \begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix}\Big\rangle \underset{\underset{|}{O}}{\overset{\llcorner}{C}} - \underset{|}{\overset{\downarrow}{C}H} - CH^3 \rightarrow CHO - CH\Big\langle \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\Big\rangle CO[\overline{H}] - CH[\overline{I}] - CH^3 \xrightarrow{-HI} \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\Big\rangle \underset{\underset{|}{O}}{\overset{\llcorner}{C}} - \underset{|}{\overset{\downarrow}{C}H} - CH^3 \rightarrow CH^3 - CO - CH\Big\langle \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

On voit de suite que ces réactions peuvent, sous cette forme, se rattacher, la première à la transposition hydrobenzoïnique, la seconde à la transposition pinacolique et que, dans toutes ces transpositions, la migration phénylique est due à ce que le radical aromatique émigre de préférence à l'atome d'hydrogène ou à un radical aliphatique.

Je fus confirmé dans cette manière de voir par l'étude de l'iodhydrine dérivée du diméthylstyrolène, étude que j'avais déjà ébauchée en 1907 et que j'ai reprise en 1920, en collaboration avec M. Orékhoff.

Cette iodhydrine possède, en effet, une structure inverse de celle que j'avais admise antérieurement

$$C^6H^5 - CHI - C(OH)\Big\langle \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \ (1921) \qquad C^6H^5 - CHOH - CI\Big\langle \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \ (1907).$$

Il s'ensuit que, dans l'élimination de HI par le nitrate d'argent, la structure intermédiaire prend une forme nouvelle dans laquelle les nécessités structurales

imposent la migration de l'un des deux radicaux méthyle, tandis que le radical phényle reste fixe.

$$C^6H^5 - CH\boxed{I} - CO\boxed{H}\!\!<\!\!\begin{array}{l}CH^3\\CH^3\end{array} \xrightarrow{-\,IH} C^6H^5 - \overset{\downarrow}{C}H - \underset{\underset{|}{O}}{\overset{|}{C}}\!\!<\!\!\begin{array}{l}CH^3\\CH^3\end{array} \rightarrow \begin{array}{l}CH^3\\C^6H^5\end{array}\!\!>\!\!CH - CO - CH^3.$$

Ainsi, malgré l'analogie de structure et de fonction avec les iodhydrines examinées plus haut, il n'y a pas transposition phénylique. La réaction migratrice observée dans ce cas se rapproche entièrement de la transposition que j'ai observée pour certains glycols, et que j'ai désignée sous le nom de transposition semi-pinacolique (voir page 134).

Désormais, il était possible de généraliser toutes ces réactions et de les rattacher soit à la transposition pinacolique type, soit aux diverses transpositions qui, d'après moi, en dérivent : transpositions hydrobenzoïnique, semi-pinacolique et semi-hydrobenzoïnique.

La *transposition phénylique* elle-même ne constitue plus qu'un cas particulier de la transposition pinacolique. Comme cette dernière, elle répond à une nécessité structurale absolue. Toutefois, tandis que dans la transposition pinacolique cette nécessité est toujours évidente, elle ne devient nettement apparente dans la transposition phénylique que lorsqu'on tient compte de la propriété du radical aromatique (phénylique) d'émigrer de préférence à l'atome d'hydrogène.

Il restait encore à étudier ces réactions dans des séries diverses.

Il était intéressant notamment de rechercher si la même transposition se produirait avec des iodhydrines dérivées de glycols hydrocycliques ou avec des iodhydrines dont la chaîne carbonée, siège de la réaction, vient se fermer sur le noyau aromatique migrateur.

L'expérience a montré que, dans les deux cas, on peut mettre en évidence des phénomènes de migration.

Dans le *premier cas* (iodhydrines hydrocycliques), j'ai observé en effet qu'en soumettant l'iodhydrine du cyclohexanediol à l'action de l'azotate d'argent on obtient l'aldéhyde cyclopentane-carbonique.

$$\begin{array}{c}CH^2\;\;CH\boxed{I}\\CH^2\langle\;\;\;\;\rangle CHO\boxed{H}\\CH^2\;\;CH^2\end{array} \xrightarrow{-\,HI} \begin{array}{c}CH^2\;\;CH-\\CH^2\langle\;\downarrow\;\rangle CH - O -\\CH^2\;\;CH^2\end{array} \rightarrow \begin{array}{c}CH^2\;\;CH - CHO\\CH^2\langle\;\;\;|\\CH^2\;\;CH^2\end{array}$$

Il y a donc eu, consécutivement à l'élimination de HI, ouverture de la chaîne cyclique, puis fermeture sur un nouvel atome de carbone; on réalise ainsi le passage de la série du cyclohexane à celle du cyclopentane.

Les iodhydrines dérivées des homologues aliphatiques du cyclohexène (para-, méta- et ortho-méthylcyclohexène) se comportent de même, en donnant respectivement des aldéhydes méthylcyclopentaniques ou l'acétylcyclopentane.

Par contre, dans les cas du phényl- et du benzyl cyclohexène, étudiés dans mon laboratoire par MM. LE BRAZIDEC et PORCHER, c'est le groupe substituant qui émigre, en laissant la chaîne hexagonale intacte.

CH² C^6H^5 CH² C^6H^5 CH²
CH² C OH — HI CH² C—O — CH² CO
CH² CHI CH² CH — CH² CH — C^6H^5
CH² CH² CH²

Enfin, dans le *deuxième cas* envisagé, où la chaîne carbonée, siège de la transposition, vient se fermer sur le noyau migrateur, j'ai étudié les iodhydrines dérivées de l'indène (I) et des deux dihydronaphtalines (II et III) :

I: CH CHOH / CH CHI / CH CH² / CH

II: CH CH² / CH CHI / CH CHOH / CH CH²

III: CH CHOH / CH CHI / CH CH² / CH.CH²

L'expérience a montré que ce n'est qu'avec l'iodhydrine de l'α-dihydronaphtaline (III) que l'élimination de HI conduit à un aldéhyde hydro-indénique avec transformation du cycle en C^6 en un cycle en C^5 :

CH CHO H / CH CHI / CH CH² / CH CH² — HI → CH CH — O — / CH CH — / CH CH² / CH CH² → CH / CH CH — CHO / CH CH² / CH CH²

Par contre, les deux autres iodhydrines (indène et β-dihydronaphtaline) conduisent soit à des oxydes, soit, par double échange, à des nitrates de glycols.

En résumé, les transpositions observées chez les diverses iodhydrines sont en tout points comparables à celles des glycols. Elles représentent, toutes, des cas particuliers de la transposition pinacolique, dont elles se rapprochent tout à la fois par leur caractère de nécessité absolue, ainsi que par la nature des stades intermédiaires par lesquels elles passent.

§ 3. — **Dérivés dihalogénés.**

(*C. R. Ac. Sc.*, **146**, 1907, 1354.)

Ce serait le lieu d'exposer la migration qui transforme le dibromure d'estragol en alcool vinylique; j'en ai montré plus haut le mécanisme probable (voir p. 108), je n'y reviendrai donc pas. Je citerai le cas du dibromure d'anéthol qui paraît analogue, mais qui exige un réactif différent.

Chauffé avec l'acétate de zinc acétique, ce dibromure se transforme en majeure partie en aldéhyde hydratropique; il y a, en même temps, formation d'acétone anisique. L'aldéhyde ainsi obtenue résulte d'une transposition moléculaire.

$$CH^3OC^6H^4 - CHBr - CHBr - CH^3 \rightarrow CH^3O - C^6H^4 - \underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{CH}} - CHO.$$

Cette réaction migratrice doit être attribuée à l'élimination de HBr sur un même atome de carbone; il y a vraisemblablement formation initiale d'acétobromhydrine qui subit la transposition :

$$CH^3OC^6H^4 - CH(OCOCH^3) - C\boxed{HBr} - CH^3 \rightarrow (CH^3 - COO)CH = C\begin{matrix} \diagup C^6H^4OCH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}.$$

Toutefois, on devrait obtenir dans ce cas l'acétate vinylique; jusqu'ici, cet éther n'a pas encore été isolé. Peut-être la réaction a-t-elle lieu suivant le nouveau mécanisme exposé ci-dessus (p. 127).

II. — Transpositions moléculaires des dérivés halogénés par élimination saline.

Chlorhydrines.

Les dérivés magnésiens de certaines chlorhydrines aromatiques peuvent, au cours de la distillation de leur éther de constitution, éliminer $MgCl^2$ et donner lieu à une transposition phénylique.

Les deux dérivés magnésiens que j'ai étudiés (*Ann. Ch. Phys.*, (8), **10**, 367), ont été obtenus, l'un, par action de C^6H^5MgBr sur la chloracétone et l'autre, en

faisant réagir C^2H^5MgBr sur la chloracétophénone; on obtient dans le premier cas la phénylacétone et dans le second cas la benzyléthylcétone :

$$C^6H^5 - \underset{\substack{| \\ CH^3}}{C}(OMgCl) - CH^2Cl \xrightarrow{-MgCl^2} CH^3 - CO - CH^2 - C^6H^5$$

$$C^6H^5 - \underset{\substack{| \\ C^2H^5}}{C}(OMgCl) - CH^2Cl \xrightarrow{-MgCl^2} C^2H^5 - CO - CH^2 - C^6H^5.$$

Je propose d'expliquer cette transposition par les mêmes mécanismes que pour les iodhydrines examinées plus haut.

III. — Transpositions moléculaires des alcools et des glycols par élimination d'eau.

§ 1. — Alcools.

Dans tous les cas où, dans un alcool, l'élimination d'eau entre l'oxhydryle et l'hydrogène du carbone voisin est structuralement impossible, il y a élimination de H^2O sur l'atome de carbone de la fonction alcool et le système instable qui en résulte passe à une nouvelle position d'équilibre soit en doublant sa molécule, soit le plus souvent en se transposant.

C'est ainsi que dans l'éther phényloxypivalique, l'élimination d'eau ne peut s'effectuer que sur le carbone de la fonction alcool; il s'ensuit une transposition nécessaire d'un des radicaux substituants; dans ce cas, c'est le carboxyle qui émigre (Blaise et Courtot, *Bull. Soc. Chim.*, (3), **35**, 589) :

$$C^6H^5 - CHOH - C\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CO^2R \end{cases} \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - \underset{\|}{C} - C\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CO^2R \end{cases} \rightarrow C^6H^5 - \underset{\substack{| \\ C^2OR}}{C} = C\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

Dans une transposition analogue (Blaise et Courtot), c'est le groupe méthyle et non le carboxyle qui émigre :

$$CH|^2OH|C\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CO^2R \end{cases} \rightarrow CH^3 - CH = \underset{\substack{| \\ CO^2R}}{C} - CH^3.$$

Acide oxypivalique. Acide αβ diméthylacrylique.

Il en est de même pour l'*alcool pinacolique*, avec cette particularité que l'oxhydryle pourrait s'unir à l'hydrogène du méthyle voisin; mais il paraît avoir une plus grande tendance à s'éliminer sur place :

$$(CH^3)_3C - C[\overline{H}O\overline{H}] - CH^3 \rightarrow \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C = C<\!\!\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}.$$

Dans toutes ces réactions, il y a passage d'un type dissymétrique à un type symétrique ou moins dissymétrique; c'est donc l'inverse de la transposition pinacolique qui transforme les types symétriques en dissymétriques; c'est pourquoi j'ai proposé de donner à ces réactions migratrices le nom de *transpositions rétropinacoliques*. Divers cas de transpositions de cette nature ont été étudiés sous ma direction par M[lle] J. Lévy; il résulte de ce travail que le mécanisme exposé ci-dessus est celui qui s'accorde le mieux avec les résultats expérimentaux.

C'est par ce mécanisme que je crois pouvoir interpréter de nombreuses réactions jusqu'ici inexpliquées : obtention de la méthylacétone à partir de l'acide triméthyllactique (Schindler), transformation de l'alcool isobutylique en 2-butylène (Faworsky, *Soc. Chim. Russe*, **35**, 543).

Enfin la transposition de certaines amines sous l'influence de l'acide azoteux doit également s'expliquer ainsi très facilement (*D. ch. Ges.*, **24**, 2161) :

$$(CH^3)_3C - CH^2NH^2 \xrightarrow{NOOH} (CH^3)_3C - CH = \rightarrow \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C = CH - CH^3$$

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C = CH - CH^3 \xrightarrow{H^2O} \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>COH - CH^2 - CH^3.$$

A l'occasion de la transformation du bornéol en camphène qui, d'après Meerwein, doit être rangée dans le groupe des transpositions rétropinacoliques, j'ai été amené à proposer des schémas perspectifs qui traduisent parfaitement la réalité du phénomène migrateur (*Bull. Soc. Chim.*, **27**, 459, 1920).

§ 2. — Glycols.

C'est surtout dans la classe des glycols α, que l'on rencontre les phénomènes de transpositions les plus variés. Mes recherches dans cette série m'ont conduit à la découverte de plusieurs faits importants, tels que l'influence de la nature du réactif employé, si bien que, suivant les cas, les transpositions obtenues avec un même glycol peuvent résulter de la migration de radicaux différents.

J'ai déjà mentionné plus haut (p. 113) que les glycols primaires-tertiaires,

ainsi que les bisecondaires et les secondaires tertiaires de la série grasse, se déshydratent toujours avec formation d'aldéhydes de cétones sans transposition. Ce n'est que lorsque la molécule contient au moins un groupe aromatique et que la déshydratation n'élimine pas l'oxhydryle voisin, que cette déshydratation peut être suivie d'un phénomène migrateur.

Cette migration devient *générale* et *nécessaire*, aussi bien en série grasse qu'en série aromatique, quand on s'adresse aux glycols bitertiaires ou pinacones.

Les schémas que j'ai proposés pour rendre compte de cette transposition structuralement nécessaire ont été adoptés par tous les auteurs qui se sont occupés de ces questions.

$$\begin{matrix}R \\ R\end{matrix}\!>\!\underset{OH}{C} - \underset{OH}{C}\!<\!\begin{matrix}R \\ R\end{matrix} \xrightarrow{H^2O} \begin{matrix}R \\ R\end{matrix}\!>\!C - C\!<\!\begin{matrix}R \\ R\end{matrix} \;(O) \rightarrow R - CO - C\!\leftarrow\!\begin{matrix}R \\ R \\ R\end{matrix}$$

Pinacones. Pinacolines.

Toutefois, je n'ai pas étudié personnellement ces transpositions. Je me suis surtout attaché à l'étude des α glycols trisubstitués ou glycols secondaires tertiaires, précisément parce que dans cette classe de glycols qui comprend les alcoylhydrobenzoïnes, les transpositions n'apparaissent pas, à première vue, comme structuralement nécessaires.

Transpositions hydrobenzoïniques. — Dans mes premiers travaux, qui remontent à 1907, j'avais montré, en collaboration avec M. Dorlencourt, que les alcoylhydrobenzoïnes subissent, par leur déshydratation en milieu acide, une transposition analogue à celle de leur homologue : l'hydrobenzoïne, avec formation d'alcoyldiphénylacétaldéhyde.

Voici, dans ma notation, les schémas de ces transpositions :

$$C^6H^5 - CHOH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - \underset{O}{CH} - CH - C^6H^5 \rightarrow \begin{matrix}C^6H^5 \\ C^6H^5\end{matrix}\!>\!CH - CHO$$

Hydrobenzoïne. Diphénylacétaldéhyde.

$$\begin{matrix}C^6H^5 \\ R\end{matrix}\!>\!COH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - \underset{R}{C} - \underset{O}{CH} - C^6H^5 \rightarrow \begin{matrix}C^6H^5 \\ C^6H^5 \\ R\end{matrix}\!>\!C - CHO$$

Alcoylhydrobenzoïne. Alcoyldiphénylacétaldéhyde.

J'ai repris plus tard l'étude de ces transpositions en collaboration avec MM. Billard et Orékhoff et j'ai pu examiner un grand nombre d'alcoyl- ou d'arylhydrobenzoïnes. J'ai pu constater ainsi que toutes les réactions migratrices sché-

matisées ci-dessus se rattachent visiblement à la transposition hydrobenzoïnique type et qu'elles constituent le groupe des transpositions hydrobenzoïniques proprement dites.

Dans ce groupe très homogène, on voit que la partie de molécule commune à l'hydrobenzoïne et à ses homologues, CHOH — C^6H^5, est le point de départ du mécanisme migrateur et que la présence du C^6H^5 est indispensable à la production de la transposition, car, avec tout autre radical non aromatique, la transposition n'a plus lieu.

Transpositions semihydrobenzoïniques. — On conçoit qu'en conservant cette portion commune CHOH — C^6H^5, il devait être possible d'obtenir une transposition de même nature en remplaçant l'autre fragment aromatique des alcoylhydrobenzoïnes

$$\begin{matrix} C^6H^5 \diagdown \\ R \diagup \end{matrix} C(OH) —$$

par un fragment de structure analogue

$$\begin{matrix} R \diagdown \\ R \diagup \end{matrix} C(OH),$$

mais non aromatique. L'expérience a montré qu'il en est bien ainsi, comme l'indique le schéma suivant :

$$\begin{matrix} CH^3 \diagdown \\ CH^3 \diagup \end{matrix} C(OH) — CHOH — C^6H^5 \rightarrow \begin{matrix} C^6H^5 \diagdown \\ CH^3 — \\ CH^3 \diagup \end{matrix} C — CHO$$

Phényldiméthylglycol. Phényldiméthylacétaldéhyde.

On remarquera que les glycols de ce type ne possèdent plus qu'un seul radical aromatique à l'une des extrémités de la chaîne, alors que les hydrobenzoïnes possèdent deux de ces radicaux aromatiques, symétriquement disposés à chacune des extrémités.

On peut donc considérer ces nouveaux glycols comme des semihydrobenzoïnes, et j'ai proposé d'appeler la transposition à laquelle ils donnent lieu : transposition semihydrobenzoïnique.

Mais là ne se limitent pas les phénomènes de migration dont les alcoylhydrobenzoïnes sont le siège.

Transpositions semipinacoliques. — Tandis que les réactions migratrices que nous avons exposées ci-dessus (transpositions hydrobenzoïniques et semihydrobenzoïniques) s'accomplissent sous l'influence de SO^4H^2 dilué, celles que nous allons examiner maintenant sont produites par l'acide sulfurique concentré et elles donnent lieu à une transposition d'un type tout différent.

En effet, le produit de cette réaction est une alcoyldiphénylacétone; il y a donc eu, ici encore, transposition phénylique, mais ce n'est plus le même phényle qui a émigré, comme le montre le schéma suivant :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ R \end{matrix}\!\!>\!C(OH)-C(OH)\!\!<\!\begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix} \xrightarrow{-H^2O} \begin{matrix} C^6H^5 \\ R \end{matrix}\!\!>\!C(O)-C\!\!<\!\begin{matrix} C^6H^5 \\ H \end{matrix} \longrightarrow R-CO-CH\!\!<\!\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix}$$

Alcoylhydrobenzoïne. Alcoylbenzhydrylcétone.

On voit que l'atome d'oxygène, qu'on retrouve dans le produit final sous forme d'oxygène cétonique, est celui de l'oxhydryle tertiaire; c'est donc l'oxhydryle *secondaire* qui a été éliminé au cours de la réaction, tandis que, dans les transpositions hydrobenzoïnique et semihydrobenzoïnique, c'est toujours l'oxhydryle tertiaire qui s'élimine. Si, d'autre part, nous considérons la moitié de la molécule

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ R \end{matrix}\!\!>\!C(OH)-$$

qui, dans ce cas, est le siège du phénomène migrateur initial, nous constatons qu'elle n'est autre chose qu'une moitié de pinacone. Cette nouvelle transposition rentre donc directement dans le groupe des transpositions pinacoliques; toutefois, comme la structure des alcoylhydrobenzoïnes ne correspond que par l'une de leurs moitiés à celle d'une pinacone, j'ai proposé de donner à cette transposition le nom de transposition *semipinacolique*.

Ce genre de transposition a été observé par M. Orékhoff, dans le cas de la benzylhydrobenzoïne, et rencontré ensuite fréquemment dans d'autres cas.

Il a même été possible de la réaliser dans le cas d'un glycol ne contenant qu'un seul groupe aromatique. En effet, Mlle Levy a pu montrer que, sous l'action de l'acide sulfurique concentré, le phényldiméthylglycol subit la même transposition semipinacolique

$$C^6H^5-CHOH-C(OH)\!\!<\!\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>\!CH-CO-CH^3.$$

Ainsi, les glycols secondaires-tertiaires peuvent être le siège de deux sortes de transpositions suivant la nature du réactif déshydratant employé. Les unes, *transpositions semihydrobenzoïniques*, sont produites sous l'action de l'acide sulfurique dilué et donnent naissance à des alcoyldiphénylacétaldéhydes; les autres, *transpositions semipinacoliques*, résultent de l'intervention de l'acide sulfurique concentré et conduisent à la formation de diphénylalcoylcétones. Ces deux groupes

de réactions transpositrices se distinguent ainsi nettement et par leur appellation et par la nature de leur terme final.

Quant au mécanisme de ces diversses réactions, nous avons vu que les schémas que j'ai proposés permettent d'en donner l'interprétation la plus rationnelle. Mais la transformation intermédiaire que représentent ces schémas peut elle-même être un phénomène primaire, ou encore résulter d'une réaction secondaire par suite de la formation d'oxydes éthyléniques ou d'oxydes diéthyléniques dont M[lle] J. Lévy a constaté la présence et les transformations.

Le fait qui reste le plus curieux, c'est que dans la transposition semipinacolique, l'oxhydryle *secondaire* est éliminé; ce qui semble démontrer que, dans certaines conditions, cet oxhydryle peut être moins stable que l'oxhydryle tertiaire se trouvant côte à côte dans la même molécule.

Ajoutons que ce n'est pas seulement le réactif qui peut conditionner la marche de la réaction, mais aussi, pour un même réactif, la nature du radical aliphatique.

C'est ainsi que la méthylhydrobenzoïne, traitée par l'acide sulfurique concentré à froid, ne subit pas de transposition semipinacolique, mais se transforme simplement eu méthyldésoxybenzoïne sans migration. L'isobutylhydrobenzoïne et le triphénylglycol subissent une transformation analogue. Par contre, l'éthyl-, la propyl- et la butylhydrobenzoïne fournissent, dans les mêmes conditions, à la fois l'alcoyldésoxybenzoïne et le produit de la transposition pinacolique.

Pour terminer, il y a lieu de signaler que, dans certains cas particuliers, les glycols secondaires tertiaires peuvent donner lieu à une déshydratation complète avec formation d'un carbure cyclique. C'est ainsi que la benzylhydrobenzoïne, traitée par P^2O^5, donne le diphénylindène.

Influence des substitutions paraméthoxylées. — Un autre groupe de glycols, dont j'ai également poursuivi l'étude, est celui des triarylglycols, dont le type est le triphénylglycol qui se déshydrate sans transposition

$$(C^6H^5)^2COH.CHOH.C^6H^5 \rightarrow (C^6H^5)^2CH - CO - C^6H^5.$$

En étudiant systématiquement les 5 triarylglycols à substitution paraméthoxylée, j'ai fait, en ce qui concerne l'influence de cette substitution, les constatations suivantes :

1° *Cas dans lesquels le groupe arylé voisin de la fonction alcool secondaire est un* C^6H^5.

Dans les deux cas examinés (I et II), les triarylglycols se sont comportés comme le triphénylglycol ; il y a eu formation de cétones sans transposition :

$$(CH^3O.C^6H^4)C(OH)(C^6H^5) - CH(OH).C^6H^5 \rightarrow CH^3OC^6H^4.CH(C^6H^5) - CO - C^6H^5, \quad (I)$$

$$(CH^3O.C^6H^4)^2C(OH) - CH(OH) - C^6H^5 \rightarrow (CH^3O.C^6H^4)^2CH - CO - C^6H^5. \quad (II)$$

Ainsi, lorsque les triarylglycols ont un C^6H^4 au voisinage du CH(OH), c'est toujours l'oxhydryle tertiaire qui s'élimine, mais cette élimination s'effectue avec l'hydrogène non oxhydrylique de la fonction alcool secondaire. Le radical phényle paraît donc renforcer la stabilité de l'oxhydryle secondaire et diminuer celle de l'hydrogène voisin.

2° *Cas dans lesquels le groupe aryle voisin de la fonction alcool secondaire est un radical p-anisyle* ($CH^3O.C^6H^4$).

Dans les trois nouveaux cas examinés (III, IV et V), il y a migration du radical aromatique voisin de la fonction alcool secondaire et formation d'aldéhydes trisubstitués :

$$(C^6H^5)^2C(OH) - CH(OH) - C^6H^4.OCH^3 \longrightarrow \begin{matrix}(C^6H^5)^2 \\ CH^3O.C^6H^4\end{matrix}\Big\rangle C - CHO, \qquad (III)$$

$$\begin{matrix}CH^3O.C^6H^4 \\ C^6H^5\end{matrix}\Big\rangle C(OH) - CH(OH) - C^6H^4.OCH^3 \longrightarrow \begin{matrix}C^6H^5 \\ (CH^3O.C^6H^4)^2\end{matrix}\Big\rangle C - CHO, \qquad (IV)$$

$$(CH^3O.C^6H^4)^2C(OH) - CH(OH) - C^6H^4.OCH^3 \longrightarrow (CH^3O.C^6H^4)^3\ C - CHO. \qquad (V)$$

Ainsi, c'est toujours l'oxhydryle tertiaire, plus instable, qui s'élimine; mais la présence du radical anisyle a rendu l'hydrogène de l'oxhydryle secondaire moins stable que l'hydrogène voisin.

En résumé, sous l'action d'un même agent déshydratant, les triarylglycols peuvent se transformer diversement, avec ou sans transposition moléculaire.

Ces transpositions rentrent tout à fait dans le cadre des transpositions semipinacoliques et semihydrobenzoïniques, dont j'ai exposé plus haut le caractère et le mécanisme. Toutes ces transpositions ne constituent donc que des cas particuliers de la transposition pinacolique type.

Conclusions générales. — Les glycols aromatiques peuvent donner lieu à deux sortes de transpositions, suivant que l'oxygène non éliminé dans la déshydratation reste attaché à l'un ou à l'autre des deux atomes de carbone de la fonction glycol; dans un cas, on a une transposition « phénylique » et, dans l'autre, une transposition « semipinacolique ».

$$\underset{\substack{|\\ O\\ |}}{Ar - CH} - C\begin{matrix}R \\ R'\end{matrix} \longleftarrow Ar - CHOH - \overset{R}{\underset{R'}{COH}} \longrightarrow Ar - \underset{|}{CH} - \underset{\substack{|\\ O\\ |}}{C}\begin{matrix}R \\ R'\end{matrix}$$

Transposition phénylique type semihydrobenzoïnique (Migration de Ar). — Transposition semipinacolique (Migration de R ou R').

La *transposition phénylique* se produit lorsqu'il existe un radical aromatique sur le carbone porteur de l'oxygène non éliminé, et elle est caractérisée par ce fait que la transposition n'a plus lieu lorsque ce radical est remplacé par un reste

aliphatique. La *transposition semipinacolique* se produit lorsque l'oxygène non éliminé reste attaché au carbone tertiaire et elle est caractérisée par ce fait qu'elle a toujours lieu, quelle que soit la nature cyclique ou acyclique des radicaux fixés sur ce carbone; seule, la nature du radical migrateur peut varier suivant la nature des radicaux en présence.

Chacune de ces transpositions correspond à des types très divers qui peuvent être schématisés comme ci-dessous.

I. Transposition phénylique. — On peut faire rentrer dans ce groupe les quatre types suivants :

1° *Transposition hydrobenzoïnique* (hydrobenzoïne et alcoylhydrobenzoïnes) :

$$\begin{matrix}Ar\\H\end{matrix}\!>\!COH - C(OH)(Ar)(R) \longrightarrow \begin{matrix}Ar\\H\end{matrix}\!>\!C(-O-) - C\!\begin{matrix}Ar\\R\end{matrix} \longrightarrow CHO - C\!\begin{matrix}Ar\\Ar\\R\end{matrix}$$

Alcoylhydrobenzoïne. Alcoyl diphénylacétaldéhyde.

Tiffeneau et Dorlencourt.

2° *Transposition semihydrobenzoïnique* :

$$\begin{matrix}C^6H^5\\H\end{matrix}\!>\!COH - C(OH)(R)(R) \longrightarrow \begin{matrix}Ar\\H\end{matrix}\!>\!C(-O-) - C\!\begin{matrix}R\\R\end{matrix} \longrightarrow CHO - C\!\begin{matrix}C^6H^5\\R\\R\end{matrix}$$

Dialcoylphényl glycol. Dialcoylphényl-acétaldéhyde.

Tiffeneau et Dorlencourt.

3° *Transposition phénylique de certaines iodhydrines* :

$$\begin{matrix}Ar\\H\end{matrix}\!>\!COH - CHI - R \longrightarrow \begin{matrix}Ar\\H\end{matrix}\!>\!C(-O-) - CH - R \longrightarrow CHO - CH\!\begin{matrix}Ar\\R\end{matrix}$$

Tiffeneau.

4° *Transposition phénylique de certains oxydes d'éthylène aromatiques trisubstitués* (Tiffeneau et Orékhoff) ainsi que des oxydes diéthyléniques correspondants (Mlle J. Lévy) :

$$\begin{matrix}C^6H^5\\H\end{matrix}\!>\!C\underset{O}{-}C\!\begin{matrix}R\\R\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}C^6H^5\\H\end{matrix}\!>\!C(-O-) - C\!\begin{matrix}R\\R\end{matrix} \longrightarrow CHO - C\!\begin{matrix}C^6H^5\\R\\R\end{matrix}$$

Oxyde de dialcoyl styrolène. Dialcoylphényl-acétaldéhyde.

Ce dernier cas est particulièrement intéressant, car il réfute définitivement l'hypothèse de l'échange préalable, mise en avant par certains auteurs pour expliquer les transpositions pinacoliques.

II. Transposition semipinacolique. — Dans ce groupe rentrent également des réactions transpositrices très diverses : glycols, iodhydrines et oxydes d'éthylène. Je me suis attaché, dans les exemples ci-dessous, à montrer que le radical migrateur peut, dans ces réactions, être indifféremment cyclique ou acyclique.

1° *Glycols aromatiques trisubstitués* :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix}\!\!>COH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} C^6H^5 - CO - CH\!\!<\!\!\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix}$$

Migration phénylique (Tiffeneau et Orékhoff).

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>COH - CHOH - C^6H^5 \xrightarrow{-H^2O} CH^3 - CO - CH\!\!<\!\!\begin{matrix} CH^3 \\ C^6H^5 \end{matrix}$$

Migration méthylique (Mlle J. Lévy).

2° *Iodhydrines (et chlorhydrines) des glycols aromatiques trisubstitués* :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>COH - CHI - CH^3 \xrightarrow{-HI} CH^3 - CO - CH\!\!<\!\!\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Migration phénylique (Tiffeneau).

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>COH - CHI - C^6H^5 \xrightarrow{-HI} CH^3 - CO - CH\!\!<\!\!\begin{matrix} CH^3 \\ C^6H^5 \end{matrix}$$

Migration méthylique (Tiffeneau et Orékhoff).

3° *Oxydes d'éthylène et oxydes diéthyléniques* correspondant aux glycols ci-dessus (Mlle Lévy). Ces oxydes diéthyléniques sont très vraisemblablement la forme intermédiaire par laquelle passent les glycols ci-dessus ; ainsi s'expliquerait le mécanisme de la déshydratation de ces glycols alors qu'apparemment l'oxhydryle secondaire serait, dans ce cas, plus instable que l'oxhydryle tertiaire, ce qui n'est pas admissible.

En définitive, il apparaît clairement que, grâce aux travaux rappelés ci-dessus, tous les phénomènes de transposition observés dans la série des glycols trisubstitués et de leurs dérivés peuvent être désormais méthodiquement classés et logiquement interprétés et que, d'une façon générale, ils se rattachent tous à la transposition pinacolique.

IV. — Transpositions moléculaires diverses.

Les idées émises ci-dessus (p. 132), concernant le mécanisme de la transposition rétropinacolique, permettent d'interpréter diverses autres transpositions moléculaires. STIEGLITZ avait déjà proposé une explication analogue pour la transposition des amides (HOFMANN) :

$$R-CO-NHBr \xrightarrow{-HBr} R-CO-N= \dashrightarrow CO=N-R \xrightarrow{2KOH} NH^2R + CO^3K^2.$$

Ce mécanisme est pleinement démontré par les recherches de MAUGUIN (*Bull. Soc. Chim.* (4), **7**, 43) où la migration est déterminée par l'élimination de NaBr sur l'atome d'azote, et aussi par les travaux antérieurs de STIEGLITZ (*Am. Chem. J.*, **29**, 49, **30**, 399, 412) où la migration résulte du départ de N^2 sur un groupe diazoïmidé :

$R-CO-N|\overline{NaBr}|$ (MAUGUIN) $\qquad R-CON\langle{N \atop N}$ (STIEGLITZ).

J'ai proposé un même mécanisme pour expliquer les migrations des oximes (BECKMANN); dans ce cas, c'est la forme β-oxime qui doit intervenir :

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>C\underset{O}{\diagdown\!\diagup}NH \xrightarrow[-POCl^3]{+PCl^5} \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>CCl-NHCl \xrightarrow{-HCl} \begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>CCl-N=$$

$$CH^3-CO-NH-C^6H^5 \xrightarrow[-HCl]{+H^2O} CH^3-CCl=N-C^6H^5 \dashleftarrow$$

On voit que toutes ces réactions peuvent s'expliquer de la même façon; au surplus SCHROETER (*D. ch. Ges.*, **42** (1910) 2336) a pu fournir une démonstration nouvelle de diverses transpositions par mise en liberté de deux valences sur un même atome (départ de N^2).

Il ne s'ensuit pas que ces interprétations doivent être appliquées systématiquement à toutes les transpositions; mais il est certain que de nombreuses migrations sont devenues ainsi aisément explicables.

QUATRIÈME PARTIE

CHIMIE BIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

I. — Étude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes. Toxine tétanique.

(Marie et Tiffeneau : *Soc. Biol.*, **62**, 1187; *Ann. Inst. Past.*, **22**, 289; **26**, 318; Tiffeneau et Marie : *Soc. Biol.*, **63**, 683; *Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 2; *Ann. Inst. Past.*, **22**, 644.)

§ 1. — Action de la substance cérébrale sur la toxine tétanique.

Wassermann et Takaki ont montré que la toxine tétanique mélangée avec une émulsion de substance cérébrale ne produit pas le tétanos chez les animaux auxquels on injecte ce mélange. On sait que l'action de la substance cérébrale sur la toxine est à la fois neutralisante et fixatrice ; émulsionnée dans une quantité convenable de cette toxine, la matière cérébrale peut en effet dépouiller la solution toxique de la totalité de son poison, mais ne pas la neutraliser entièrement.

Ce qui distingue *qualitativement* ces deux phénomènes, c'est que la toxine, *neutralisée* par le cerveau, devient inoffensive pour l'organisme auquel on l'inocule, tandis que la toxine simplement *fixée* conserve, dans les mêmes conditions, toute son activité.

Quantitativement les différences sont également remarquables ; tandis qu'un gramme de cerveau de cobaye peut fixer (fixation instable) jusqu'à 100 unités toxiques, le même poids de matière cérébrale ne peut neutraliser que 10 ou 20 de ces unités.

C'est ce phénomène de neutralisation ou de fixation relativement stable que nous nous sommes spécialement proposé d'étudier.

Au point de vue doctrinal, l'étude de ce problème présente le plus grand intérêt. En effet EHRLICH, dans sa célèbre théorie, a admis l'existence dans l'organisme de récepteurs qui constitueraient les anticorps et il a invoqué l'expérience de WASSERMANN et TAKAKI pour démontrer le rôle de la substance nerveuse comme formatrice d'anticorps. Plus tard, en 1909, EHRLICH, tirant argument de nos propres travaux sur la nature albuminoïdique du principe neutralisant, a, de nouveau, conclu à l'identité d'action des antitoxines et des récepteurs cellulaires (*Münch. med. Woch.*, 1909, p. 2586).

Or, nos expériences ont nettement établi que le principe albuminoïdique neutralisant de la substance cérébrale est insoluble dans l'eau salée et que les fractions globuliniques du cerveau n'ont pas d'action neutralisante. On sait, par contre, que les anticorps des sérums antitoxiques sont des pseudo-globulines. L'identité invoquée par EHRLICH est donc peu vraisemblable.

Jusqu'à nos travaux, on ne semblait pas avoir décidé de la nature des substances qui neutralisent la toxine tétanique dans le cerveau des mammifères. Tantôt certains auteurs, comme TAKAKI, n'avaient pas fait la part des deux phénomènes bien différents, neutralisation et fixation, et n'avaient étudié exclusivement que le second de ces phénomènes; tantôt d'autres savants, tels que LANDSTEINER, avaient attribué à une substance, le protagon, un pouvoir que nous avons reconnu réel, mais qui, nous le verrons plus loin, représente seulement une part tout à fait minime dans la neutralisation par la substance cérébrale.

Nos recherches nous ont permis de préciser l'essence du phénomène de neutralisation et de fixer la nature des substances qui interviennent dans ce phénomène.

NATURE DE LA NEUTRALISATION. — Nous avons cherché tout d'abord à montrer qu'il s'agit, dans cette neutralisation de la toxine par la substance cérébrale, non pas d'une action destructrice mais d'une combinaison. On savait déjà que par dessiccation, le cerveau de cobaye perd la presque totalité de son pouvoir neutralisant [MORAX et MARIE, *C. R. Soc. Biol.*, **58** (1902)].

Or, en faisant l'expérience inverse nous avons trouvé qu'un mélange atoxique (cerveau-toxine tétanique) peut restituer, après sa dessiccation, la majeure partie du poison qui avait été neutralisé.

Nous avons pu régénérer la toxine de sa combinaison avec le cerveau par de nombreux autres procédés (emploi de papaïne, d'éther, etc.); il n'est donc pas douteux que, dans le phénomène de neutralisation, la toxine tétanique n'est pas détruite, mais qu'elle contracte une combinaison relativement stable que seuls les agents énergiques peuvent détruire.

NATURE DE LA SUBSTANCE NEUTRALISANTE. — Malgré de nombreuses tentatives, nous ne sommes pas parvenus à isoler cette substance; mais, nous avons pu

établir que le pouvoir neutralisant exercé sur la toxine tétanique par la substance cérébrale relève en majeure partie (97 °/₀) de l'action d'un ou de plusieurs de ses *constituants albuminoïdes*.

Il ne nous a pas été possible d'extraire, par l'eau salée, l'un de ces constituants. Les globulines ainsi dissoutes, puis précipitées par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation et enfin dialysées, ne possèdent plus le pouvoir neutralisant.

Action neutralisante des constituants albuminoïdes. — Nous avons montré qu'un ferment protéohydrolytique, la *papaïne*, est susceptible d'annihiler les effets de la substance neutralisante; inversement, l'addition de papaïne après neutralisation permet de régénérer la toxine.

Nous avons constaté qu'une température de 56° suffit pour détruire les propriétés neutralisantes de la matière cérébrale. Enfin, les solvants organiques tels que l'éther, l'éther de pétrole, l'alcool, etc., provoquent, comme la chaleur ou la dessiccation, la même destruction du principe neutralisant.

Nos expériences avec l'éther sont particulièrement suggestives; en voici quelques exemples.

Un gramme de cerveau de cobaye est broyé pendant quelques minutes avec de l'éther aqueux (éther lavé à l'eau); puis, sans rien séparer, on laisse l'éther s'évaporer de lui-même à la température de la glacière; avec le résidu, contenant à la fois les produits solubles et insolubles, on fait une émulsion aqueuse très fine qu'on soumet quelque temps à l'action du vide pour enlever les dernières traces d'éther; on ajoute alors huit doses mortelles de toxine tétanique; la même quantité de toxine a été d'autre part émulsionnée avec seulement 0,50 du même cerveau non traité à l'éther et on a maintenu les deux mélanges douze heures à la glacière avant de les injecter à deux souris.

La première souris meurt au deuxième jour avec un tétanos typique, tandis que la deuxième survit sans présenter d'autres symptômes qu'un peu de raideur de la patte au cinquième jour.

Ainsi, 50 centigrammes de matière cérébrale ont pu neutraliser au moins sept doses mortelles, alors que 1 gramme du même cerveau traité par l'éther ne paraît avoir neutralisé que des quantités insignifiantes de toxine.

L'expérience inverse est également probante. Un cerveau de cobaye du poids de 3 gr. 50 est divisé en deux parties qui sont additionnées toutes deux de dix doses mortelles de toxine tétanique; l'une est injectéetelle quelle à une souris; l'autre est également inoculée, mais après traitement préalable à l'éther et évaporation de celui-ci comme dans l'expérience précédente; dans le premier cas, l'animal survit; dans le second cas, il meurt au cinquième jour avec un tétanos typique. L'éther a donc provoqué la dislocation de la combinaison atoxique cerveau-toxine et régénéré le poison.

Il résulte de toutes ces expériences que le pouvoir spécifique neutralisant de la

substance cérébrale est dû, soit à des albuminoïdes que la chaleur ou l'éther peuvent détruire (processus vraisemblablement coagulant), soit à un complexe albuminoïde-graisse que dissocieraient la chaleur et l'éther.

Action neutralisante du Protagon. — Morax et Marie avaient déjà constaté que la dessiccation du cerveau ne détruit pas toutes ses propriétés neutralisantes : on trouve en effet qu'après cette dessiccation, le cerveau conserve encore environ 3 °/₀ de son pouvoir neutralisant initial.

Si donc on attribue les 97 °/₀ du pouvoir neutralisant du cerveau à certains de ses constituants albuminoïdes relativement moins stables et modifiables par la chaleur et l'éther, il doit exister un autre principe constituant, thermostabile, dont l'action neutralisante vis-à-vis de la toxine tétanique représenterait les 3 °/₀ restants.

Nous avons examiné à cet effet les divers constituants stables du cerveau : protagon, céphaline, lécithine, cholestérine ; toutes ces substances se sont montrées inactives à l'exception de la première ; c'est donc au *protagon* qu'il faut attribuer une faible partie du pouvoir neutralisant de la substance cérébrale ; nos observations confirment sur ce point les conclusions de Landsteiner concernant l'action du protagon [*Z. f. Bakt.*, 42 (1906)] et elles parlent en faveur de l'individualité de cette substance dont l'existence a été si souvent discutée.

Comme pour le mélange neutre cerveau-toxine, nous avons cherché à savoir si, dans la combinaison atoxique protagon-toxine, le poison pouvait être régénéré ; jusqu'ici nous n'y sommes point encore parvenus, sans doute parce que le complexe formé est moins facilement dissociable.

En définitive, l'affinité de la toxine tétanique pour la substance cérébrale, affinité qui se manifeste également *in vitro*, serait la cause même de l'action toxique exercée par cette toxine sur les centres nerveux.

Quant à l'innocuité du produit résultant de cette fixation stable, elle serait due à ce que l'organisme des animaux qui le reçoivent en inoculation réagit soit en empêchant l'absorption des particules solides, soit en facilitant la phagocytose, soit à la fois par les deux mécanismes (Metchnikoff, *L'Immunité*, Paris, Masson, 1901, p. 414).

§ 2. — **Action des acides et des bases sur la toxine tétanique.**

Roger et Josué ont observé que certaines substances comme le chlorhydrate de bétaïne, la choline, la névrine, sont susceptibles de neutraliser *in vitro* la toxine tétanique.

Comme ces composés sont pour la plupart des constituants normaux du

cerveau — à l'état libre ou combiné — nous avons examiné le mécanisme de leur action.

Nos recherches nous ont montré que les faits signalés ci-dessus ne relèvent pas d'une neutralisation spécifique propre aux noyaux de la névrine et du chlorhydrate de bétaïne, mais seulement d'une action neutralisante exercée par les bases fortes et par tous les acides forts.

Or, la choline et la névrine — hydrates d'ammonium quaternaires — sont des bases fortes au même titre que la soude et la potasse. Pour démontrer que ces composés doivent leur pouvoir neutralisant à leur alcalinité, il faut établir des expériences de contrôle, non avec l'ammoniaque qui est une base faible, mais avec la soude et la potasse; au surplus, les meilleures expériences de contrôle consistent à neutraliser ces bases; nous avons pu ainsi constater que le *chlorhydrate de choline*, le *chlorhydrate de tétraméthylammonium* n'ont aucun pouvoir antitoxique, alors que les bases libres, choline et hydrate de tétraméthylammonium, neutralisent nettement la toxine tétanique.

L'action du chlorhydrate de bétaïne est de même nature; elle est due à ce que, en solution aqueuse, ce sel est dissocié et se comporte comme une solution d'acide chlorhydrique. Si on neutralise par un alcali l'acidité du chlorhydrate de bétaïne dissous, on constate qu'il ne possède plus d'action antitoxique.

Nous avons été ainsi amenés à étudier l'action des acides et des bases sur la toxine tétanique.

Action des acides. — La sensibilité des toxines aux acides est un fait bien connu. Déjà en 1889, Roux et Yersin avaient montré que la toxine diphtérique devient inactive lorsqu'on la traite par l'acide lactique ou citrique jusqu'à réaction franchement acide; ces auteurs ont même été plus loin, en constatant que, si on neutralise exactement la liqueur ainsi rendue inactive par acidulation, la toxine recouvre une partie de son activité; il s'agit donc dans ce cas d'une véritable neutralisation, au moins partielle, et non d'une destruction.

C'est ce qui a été observé récemment et généralisé par Doerr, non seulement avec des acides organiques comme ceux employés par Roux et Yersin, mais encore avec quelques acides minéraux dilués. Toutefois, Doerr a constaté que les diverses toxines réagissent de deux façons différentes : les unes se comportent comme la toxine diphtérique dans les expériences de Roux et Yersin, en formant des combinaisons capables de redevenir toxiques, après neutralisation exacte de l'acide employé; les autres, comme la toxine tétanique, sont définitivement détruites, de sorte que le produit ainsi devenu inactif ne peut plus recouvrer son activité primitive. Enfin Doerr a montré que l'action des acides est fonction du temps.

Nous avons constaté comme Doerr que les acides minéraux détruisent la toxine tétanique et que cette action est fonction du temps; avec le chlorhydrate

de bétaïne en solution d'acidité égale, nous avons observé une action plus rapide.

Enfin, tandis qu'avec l'acide chlorhydrique, la toxine est rarement susceptible d'être régénérée par saturation ultérieure de l'acidité, on peut dans le mélange chlorhydrate de bétaïne-toxine régénérer, après un contact de plusieurs minutes, une notable partie de la toxine initiale.

Action des alcalis. — L'action des alcalis fixes est en tous points comparable à celle des acides; elle paraît toutefois plus énergique; en effet, une dilution correspondant à NaOH $\frac{N}{20}$ suffit à annihiler complètement les effets de la toxine tétanique, et un contact de deux ou trois minutes est toujours suffisant; avec des dilutions $\frac{N}{30}$ et $\frac{N}{40}$, on ne peut détruire, pendant le même laps de temps, que 50 °/₀ de la toxine. Comme avec les acides, il s'agit bien d'une destruction, car les mélanges atoxiques NaOH + toxine ne deviennent pas actifs après acidulation exacte; avec des dilutions $\frac{N}{25}$ ou $\frac{N}{30}$ qui n'ont pas détruit complètement l'activité de la toxine, on observe toutefois que l'acidulation exacte provoque une apparition plus rapide des accidents tétaniques qu'avec le mélange alcalin.

Les alcalis volatils, ammoniaques et amines, n'empêchent pas les effets nocifs de la toxine tétanique. Nous avons vu ce qu'il fallait penser de l'action antitoxique des hydrates d'ammonium quaternaires; toutefois, leur action ne paraît pas aussi destructive que celle de la soude, car il nous a été permis de régénérer nettement la toxine tétanique de la combinaison atoxique qu'elle avait contractée avec ces hydrates.

En résumé, les bases fortes, alcalis caustiques et hydrates quaternaires, rendent la toxine tétanique inoffensive pour les animaux; avec les alcalis fixes il y a destruction rapide de la toxine, tandis qu'avec les hydrates quaternaires on peut admettre que, partiellement au moins, il y ait neutralisation.

Conclusions. — La substance cérébrale possède vis-à-vis de la toxine tétanique un double pouvoir fixateur, réalisant ainsi soit une *fixation lâche* qui conserve au mélange ses propriétés toxiques, soit une *fixation relativement stable* qui fait perdre à la toxine toute sa toxicité (pouvoir neutralisant).

Il n'a pas été possible d'isoler la substance albuminoïde qui intervient, pour les neuf dixièmes environ, dans le pouvoir neutralisant du cerveau sur la tétanotoxine; mais on peut déduire de nos recherches quelques-unes des propriétés de cette substance.

Elle est thermolabile et perd, dès la température de 56°, son pouvoir neutralisant; la matière cérébrale qui a été chauffée à cette température a conservé

seulement la faible action neutralisante due au protagon, substance thermostabile.

Elle ne passe pas dans les solutions alcalines ou salines (NaCl), tout au moins en conservant sa spécificité ; elle perd ses propriétés neutralisantes au contact des solvants organiques, alcool, éther, etc. La dessiccation dans le vide, produisant des effets semblables, paraît donc agir de la même façon, vraisemblablement par un processus de coagulation ou de dissociation.

Vis-à-vis d'une diastase protéohydrolytique comme la papaïne, cette substance neutralisante se comporte à la façon des albuminoïdes; on savait d'ailleurs que l'autolyse du tissu nerveux entraîne la suppression de son pouvoir neutralisant.

L'action de cette substance sur la toxine tétanique nous apparaît comme une neutralisation due à une fixation relativement stable, mais non définitive. On peut, en effet, du mélange neutre atoxique régénérer le poison, en faisant intervenir divers agents tels que le vide, la papaïne ou l'éther, c'est-à-dire précisément les mêmes agents qui enlèvent à la substance cérébrale ses propriétés neutralisantes.

Tandis que le protagon exerce une action neutralisante manifeste sur la toxine, ni la cholestérine, ni les lécithines, y compris la céphaline, n'ont d'action appréciable.

La choline et la névrine agissent comme alcalis et non spécifiquement. Les acides et les bases n'exercent pas d'action neutralisante, mais détruisent la tétanotoxine.

II. — Étude sur la tuberculine.

(Marie et Tiffeneau : *Soc. Biol.*, **64**, 501 ; **66**, 206 ; **72**, 48.)

La tuberculine ne possède pas vis-à-vis des animaux non tuberculeux l'innocuité dont on fait généralement un de ses principaux caractères.

Déjà on peut démontrer sa toxicité pour l'animal sain en utilisant la tuberculine brute précipitée, purifiée conformément aux indications de Koch; ainsi préparée, la tuberculine tue les animaux sains en injection sous-cutanée à des doses inférieures à la quantité de peptone qu'elle renferme.

Les inconvénients de la présence des peptones dans les tuberculines préparées d'après la méthode de Koch nous ont déterminés, surtout en vue de l'étude de la toxicité et des phénomènes d'anaphylaxie chez les animaux sains, à préparer des milieux de culture sans peptone.

§ 1. — Préparation d'une nouvelle tuberculine sans peptone.

Nous avons cultivé le bacille de Koch sur divers milieux salins glycérinés indiqués par PROSKAUER; nous nous sommes arrêtés à la formule suivante: mannite, 3 gr.; glycérine, 15 gr.; sulfate d'ammoniaque, 1 gr.; phosphate tripotassique, 1 gr.; citrate de magnésie, 1 gr.; eau, 1 litre; acide tartrique, quantité suffisante pour une acidité de 0,03 °/₀ calculée en soude.

Mais nous avons constaté ultérieurement que l'on pouvait supprimer dans cette formule toute la mannite et une grande partie des sels autres que le sulfate d'ammoniaque, sans diminuer l'activité de la culture.

Après deux mois, les bouillons de culture ont été filtrés sur papier, puis sur bougie CHAMBERLAND; on concentre dans le vide sans dépasser la température de 38°, puis on précipite le résidu sirupeux par un excès d'alcool absolu; le précipité est lavé à l'alcool, puis desséché pour chasser l'alcool; on dissout le résidu sec dans l'eau et on soumet vingt-quatre heures à la dialyse; on évapore à nouveau à basse température et on précipite une dernière fois par l'alcool.

Le produit précipité est desséché et conservé sec en tubes scellés.

L'aspect de cette tuberculine varie suivant sa teneur en mannite; elle se présente tantôt sous la forme d'une poudre cristalline blanche, tantôt sous forme d'un produit gommeux brun jaunâtre quand la majeure partie de la mannite a été éliminée par dialyse.

§ 2. — Toxicité sur les animaux sains et tuberculeux.

La toxicité de nos tuberculines sans peptones varie également suivant leur teneur en principes inertes, notamment en mannite; en injection intracérébrale, les moins actives tuent le lapin à la dose de 0 gr. 2 et le cobaye à celle de 0 gr. 0007; nos préparations les plus actives tuent le cobaye à la dose de 0 gr. 0001. En injection sous-cutanée nous avons obtenu la mort des cobayes aux doses de 0 gr. 50 environ et celle des souris avec 0 gr. 05 à 0 gr. 10 de tuberculine. La spécificité de ces tuberculines ressort de leur action sur les cobayes tuberculeux; toutefois, elles ne se montrent pas plus actives chez ceux-ci que les tuberculines précipitées ordinaires. Il y a là un fait curieux sur lequel il y aurait lieu de revenir.

§ 3. — **Anaphylaxie par la tuberculine.**

Si chez des lapins sains, on introduit sous la peau une dose convenable de tuberculine, ces animaux ne présentent aucun phénomène réactionnel à la suite d'une deuxième injection, pratiquée une quinzaine de jours plus tard également sous la peau; les mêmes résultats négatifs ont été signalés par le professeur Richet (*Presse médicale*, 1908, p. 186). Mais si la deuxième inoculation est faite dans le cerveau à une dose inférieure à la dose mortelle, on voit survenir au bout de deux à trois minutes des troubles convulsifs, suivis d'un état comateux se prolongeant pendant près d'une heure et se terminant ou non par la mort. L'expérience faite sur de nombreux témoins a montré qu'il s'agit d'une réaction nettement spécifique due à l'action anaphylactisante de la tuberculine. L'intervalle optimum entre les deux injections nous a paru être de dix-sept jours.

Nos résultats ont été confirmés en tous points par les recherches ultérieures de Slatineano.

Le mécanisme de la sensibilité des animaux tuberculeux à la tuberculine reste néanmoins encore bien obscur; on conçoit difficilement comment ces animaux hypersensibilisés peuvent échapper à l'action des poisons tuberculiniques sécrétés dans leur organisme; en tout cas, étant donnée l'anaphylaxie expérimentale que nous avons pu réaliser, il semble bien probable que cette sensibilité des animaux tuberculeux est un phénomène d'anaphylaxie.

III. — Sur un cas de chylurie intermittente non parasitaire.

(*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7, 506, 1913.)

J'ai examiné dans le service du Professeur Letulle, à Boucicaut, un cas de chylurie intermittente non parasitaire dans lequel les urines émises dans la station verticale étaient normales, et celles émises dans le décubitus horizontal, aussi bien le jour que la nuit, étaient lactescentes et contenaient une grande quantité de chyle.

Cette chylurie était donc surtout nocturne et simulait la chylurie parasitaire. Il s'agissait d'une fistule établissant communication entre les chylifères et les voies urinaires, mais seulement dans certaines attitudes, d'où l'intermittence de la chylurie.

Voici la comparaison des urines émises le jour et la nuit; les éléments sont indiqués par litre :

Extrait sec = J. 43 gr. 1-54 gr. 2; N. 62 gr. 64-64 gr. 4. Cendres solubles = J. 19 gr. 76; N. 15 gr. 89. Cendres insolubles = J. 2 gr. 04; N. 2 gr. 61. Matières grasses = J. 0 gr. 80; N. 5 gr. 77. Chlorure de sodium = J. 13 gr. 74; N. 11 gr. 0. Acide urique = J. 0 gr. 273; N. 0 gr. 24. Albumine et fibrine = J. traces; N. 8 gr. 76.

L'urine de la station verticale n'était jamais complètement privée de graisses, mais elle ne contenait que des traces d'albumine.

Le dosage des graisses dans le décubitus horizontal réalisé pendant le jour montrait, au début de l'examen, une teneur d'environ 0 gr. 40 à 0 gr. 60 qui allait en croissant jusqu'à une teneur de 2 gr. 15, trois ou quatre heures après.

L'urine de la nuit contenait, en outre, des quantités notables de fibrine qui formaient corps étranger et qui rendaient les mictions du réveil parfois très difficiles.

D'une façon générale, le taux des graisses dans les urines de la nuit variait de 2 à 8 grammes par litre, et le taux des albumines de 2 gr. 50 à 12 grammes. Le rapport sérine = globuline a atteint parfois la valeur 4,3 au lieu du chiffre normal 1,5 dans le sérum sanguin.

Pour étudier la transformation des graisses dans l'organisme, on a fait ingérer au malade 100 grammes d'huile d'œillette dont l'indice d'iode était de 124. L'urine de la nuit a fourni 26 gr. 6 de matières grasses dont l'indice d'iode n'était plus que de 75.

Cette expérience intéressante confirme le phénomène de la synthèse des graisses aux dépens d'acides gras différents des acides gras alimentaires.

IV. — **Sur deux cas de vomissements graves de la grossesse. Étude du métabolisme azoté.**

(G. Lepage et M. Tiffeneau : *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, Paris, **2**, 545, juin 1913; M. Luquet : *Bull. Sc. Ph.*, **21**, 143, mars 1914.)

Ainsi que le professeur Achard l'avait déjà réalisé avant nous, nous avons eu l'occasion, chez une malade atteinte de vomissements graves, de suivre tout à la fois l'élimination azotée sous ses diverses formes et les variations de l'acide acétylacétique et de l'acide β oxy-isobutyrique. Nous avons tout spécialement porté notre attention sur l'étude du coefficient Artbus-Maillard qui constitue, ainsi que l'a montré Lanzenberg, un véritable index d'acidose.

Ce coefficient exprime, comme on le sait, le rapport de l'azote titré au formol

(azote de l'ammoniaque et des acides aminés), c'est-à-dire l'azote non uréifié, à l'azote uréifiable (azote de l'urée et azote titré au formol).

Les chiffres que nous avons trouvé pour ce coefficient sont, en moyenne, de 30; mais à la période la plus critique de la maladie, le coefficient a atteint le chiffre élevé de 54,8, alors que la valeur normale est de 6 environ. C'est seulement quelques jours après l'avortement provoqué et seulement quand l'alimentation fut reprise, que le coefficient commença à baisser lentement.

Nous avons pu formuler les conclusions cliniques suivantes :

I. Les troubles du métabolisme azoté qui s'observent chez les malades atteintes de vomissements graves paraissent être la conséquence de l'état d'inanition; plus celle-ci est complète, plus importantes sont les variations du coefficient d'Arthus-Maillard qui traduit ces troubles. Ces variations étant plus sensibles et plus faciles à évaluer que celles des acides β oxydés ou β cétoniques, il nous semble indiqué en clinique de recourir surtout à celles-là.

II. Pas plus pour le coefficient d'Arthus-Maillard que pour le taux absolu de l'ammoniaque, il n'est actuellement possible de fixer les valeurs maxima qui pourraient servir d'indication pour décider l'intervention. Toutefois, si le phénomène de chute brusque du coefficient, observé par nous au moment de la période critique, pouvait être constaté dans d'autres cas, cela pourrait constituer un critérium intéressant au point de vue de l'interruption de la grossesse.

III. L'influence du traitement par les alcalins est manifeste; mais ceux-ci ne modifient que les symptômes sans supprimer la cause. Au cours de la maladie, les alcalins, quand ils pourront être facilement administrés, constitueront une utile médication adjuvante; mais c'est surtout pendant la période de convalescence, après intervention ou non, que les alcalins seront utiles pour hâter le retour à la normale.

Pour suivre mieux encore les troubles du métabolisme azoté, j'ai fait étudier par mon élève, M. Luquet, un rapport qui traduit plus spécialement le trouble de la désamination, à savoir l'azote non désaminé sur l'azote apte à la désamination.

$$\frac{\text{Azote des acides aminés}}{\text{Azote (urée} + NH^3 + \text{acides aminés)}} = \frac{\text{Azote non désaminé}}{\text{Azote apte à la désamination}}.$$

Toutefois, ce rapport ne paraît pas avoir donné d'indications plus précises que le chiffre des amino-acides urinaires en valeur absolue; il en est de même pour les variations de ce rapport; il faudra d'autres cas pour décider définitivement si l'on doit continuer à exprimer les acides aminés en valeur absolue ou à les rapporter soit à l'azote total, soit à l'azote apte à la désamination.

CINQUIÈME PARTIE

SERVICES RENDUS ET TRAVAUX EFFECTUÉS PENDANT LA GUERRE 1914-1918

I. — Fonctions militaires et civiles.

Mobilisé, le 7 août 1914, à l'hôpital temporaire n° 13 à La Fère (Aisne), comme infirmier de 2e classe (services auxiliaires), j'ai été successivement affecté à l'hôpital temporaire n° 1 à Beauvais (Oise), puis à l'hôpital Buffon à Paris.

Placé en sursis d'appel comme auxiliaire en avril 1915 et remis à la tête du service pharmaceutique de l'hôpital Boucicaut, je fus bientôt appelé auprès de M. Kling, directeur du Laboratoire municipal de Paris, qui avait été chargé, par le Grand Quartier Général, de l'étude des substances asphyxiantes dont les Allemands venaient d'inaugurer l'emploi. J'avais pour mission de rechercher la présence de ces substances soit dans les viscères des hommes ayant succombé aux intoxications, soit encore sur les cadavres des animaux intoxiqués.

Ultérieurement, vers la fin de 1917, l'Inspection des études chimiques de guerre me confia la direction d'un Laboratoire annexe de recherches chimiques et je fus maintenu à ce poste jusqu'à la conclusion de la paix.

En même temps que je remplissais ces diverses fonctions, je continuais à diriger le service pharmaceutique de l'hôpital Boucicaut, devenu annexe militaire de l'hôpital Buffon, et à assurer intégralement mon service d'agrégé (enseignement et examens). A ce service vinrent s'ajouter pendant les trois semestres d'été consécutifs, de 1917 à 1919, les travaux pratiques de pharmacologie (nouveau régime) que je dus organiser et diriger, le plus souvent sans aucun personnel ou avec un personnel de fortune.

Mon activité ne s'est pas limitée à l'accomplissement de ces diverses fonctions.

J'ai voulu que les quelques loisirs que pouvaient me laisser mes occupations

officielles fussent consacrés à des œuvres d'intérêt général. J'ai accepté de faire partie de diverses Commissions et j'ai été chargé de la rédaction de plusieurs rapports, notamment en ce qui concerne l'industrie des produits pharmaceutiques, la question des marques et des brevets, la publication de la composition des spécialités et la réglementation des substances vénéneuses.

D'autre part, j'ai donné, dans la mesure de mes moyens, tout mon concours et tout mon dévouement pour assurer le fonctionnement des Sociétés scientifiques dont la vitalité se trouvait menacée par le fait de la guerre et j'ai apporté ma collaboration à divers périodiques privés de leurs rédacteurs habituels (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, *Bulletin de la Société chimique*, *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*).

C'est dans le même esprit qu'en décembre 1916 j'ai organisé, sous le patronage de la Société Chimique de France, la célébration du centenaire de Charles Gerhardt, manifestation qui, par là même qu'elle concourait à la glorification d'un de nos plus grands chimistes et d'un des plus illustres fils d'Alsace, revêtait un double caractère scientifique et patriotique.

A cette occasion je fis paraître diverses brochures sur l'œuvre et la vie de Charles Gerhardt et j'entrepris la publication de la Correspondance de ce savant dont le premier tome parut en 1918 et dont le deuxième tome est actuellement à l'impression.

II. — Travaux effectués pour la Défense nationale.

Les travaux que j'ai effectués pour la Défense nationale se répartissent en deux groupes qui correspondent aux deux périodes de mon utilisation scientifique; l'un comprend surtout les recherches pharmacodynamiques et médico-légales que j'ai effectuées au Laboratoire municipal de Paris soit seul, soit en collaboration avec M. le professeur Chelle de Bordeaux; l'autre comprend les recherches d'ordre chimique que j'ai entreprises comme chef de laboratoire annexe de l'Inspection chimique des études de guerre et qui avaient pour objet la réalisation de nouveaux procédés ou de nouveaux produits dans le domaine des gaz de combat.

§ 1. — Recherches de pharmacodynamie.

Les recherches que j'ai entreprises, au point de vue pharmacodynamique, n'ont porté que sur un petit nombre de substances. Un service spécial de pharmaco-

dynamie fut, en effet, organisé dès le début de 1916, et, à partir de cette époque, je n'eus plus à m'occuper exclusivement que des recherches médico-légales.

Les diverses substances que j'ai étudiées ont trait les unes à l'hygiène des usines de guerre (furfurol, tétrachlorure d'acétylène ou tétrachloro-éthane), les autres aux gaz de combat (oxychlorure de carbone, sulfate de méthyle).

Pour les deux premières substances, je n'ai fait que confirmer les données de la littérature ou les observations cliniques : action convulsivante du furfurol et production d'ictère après inhalation prolongée de tétrachloro-éthane.

Pour les deux autres substances, j'ai constaté les effets toxiques tardifs des faibles doses, après inhalation pendant des temps relativement courts. Dans les deux cas, on trouve, à l'autopsie, la trachée et les bronches remplies de mucus et, le plus souvent, les poumons pâles et rétractés.

Avec le sulfate de méthyle, qui a été étudié plus en détails, il a été observé, chez le cobaye, de l'opacité de la cornée, des sécrétions lacrymales et nasales abondantes et du ralentissement respiratoire avec ronflement trachéal caractéristique. A l'autopsie j'ai constaté, outre les symptômes généraux ci-dessus rapportés, la vésicule biliaire très dilatée et le péricarde rempli de sérosité.

§ 2. — **Recherches médico-légales.**

Ces recherches furent effectuées avec la collaboration du professeur Chelle qui, vers la fin de 1915, me fut adjoint par M. Kling, avec l'agrément du Grand Quartier Général. Elles ont porté sur la plupart des substances qui furent utilisées, à cette époque, par les Allemands comme gaz de combat.

Elles ont eu exclusivement pour objet la caractérisation chimique de ces substances dans les viscères qui nous étaient remis. Parallèlement, nous examinions les viscères d'animaux de laboratoire soumis à diverses intoxications identiques ou présumées analogues.

Nous ne nous sommes pas occupés des altérations histologiques ou anatomopathologiques qui ont été étudiées en même temps par d'autres services.

Avec le chlore et l'oxychlorure de carbone, nos résultats ont été négatifs en ce sens que nous n'avons pu, dans les muqueuses de la cavité buccale ou de la trachée et des bronches, caractériser ni l'acide chlorhydrique qui aurait dû se produire dans les deux cas, mais qui était vraisemblablement neutralisé par les sécrétions, ni le chlore actif, dans le cas de l'intoxication par le chlore.

Dans ce dernier cas, nous avons cependant pu déceler du chlore actif soit dans les poils qui avaient dû retenir un peu de gaz chlore, soit dans certaines régions spéciales comme la commissure des lèvres.

Avec les trois autres substances asphyxiantes : bromacétones, acide cyanhydrique et chloroformiate de méthyle chloré (palite), nos résultats ont été positifs.

Après mon départ, fin 1917, M. Chelle continua d'assurer, seul, le fonctionnement de ce service et il s'occupa surtout de la recherche des arsenicaux et de l'ypérite.

Bromacétones. — Nos essais en vue d'identifier ces substances par leur transformation, d'abord en acétols, puis, par hydrolyse ou par oxydation, en dérivés volatils caractérisables colorimétriquement ont été infructueux. Par contre, le dosage colorimétrique du brome après calcination avec le carbonate de magnésie nous a donné des chiffres suffisamment élevés pour que, tout au moins dans la trachée et les bronches, on puisse conclure à la présence d'un produit bromé en dehors de toute possibilité d'existence de brome normal ou médicamenteux.

Acide cyanhydrique. — Nous avons caractérisé cet acide par la coloration qu'il donne avec l'acide picrique (réaction isopurpurique) et par comparaison avec des étalons appropriés (technique de Waller). Les divers organes, après acidulation tartrique, ont été soumis à la distillation à la vapeur d'eau et le distillat examiné après transformation en isopurpurate. Nous avons retrouvé et dosé l'acide cyanhydrique dans les divers organes lorsqu'ils étaient prélevés peu de temps après la mort; mais cette recherche a été négative dans les essais effectués sur des organes conservés un certain temps. M. Chelle a repris personnellement cette étude, depuis son retour à Bordeaux, et il a pu montrer que l'acide cyanhydrique ne disparaît pas, mais qu'il se transforme en acide sulfocyanique facilement caractérisable.

Par la même méthode, nous avons pu retrouver l'acide cyanhydrique (0 milligr. 3 par kilogramme) dans le contenu stomacal d'un cheval mort à la suite de l'ingestion de feuilles d'if (*taxus baccata*); nous avons, en effet, constaté la présence constante de cet acide dans toutes les feuilles d'if, mais en si faible quantité (0 gr. 02 par kilogramme) que les propriétés toxiques de ces feuilles doivent être attribuées plutôt à leur alcaloïde, la taxine, qu'à l'acide prussique qu'elles renferment (*Bull. Soc. Pharmacie Bordeaux*, 1919-1920, p. 62).

Chloroformiate de méthyle chloré (Palite). — Le chloroformiate de méthyle chloré peut contenir, suivant le degré de chloruration, les trois dérivés de substitution chlorée du méthyle. L'un de ces dérivés, le chloroformiate de méthyle dichloré $Cl\text{-}CO^2\text{-}CHCl^2$, doit, lors de sa décomposition par l'eau des tissus ou de l'atmosphère, donner naissance à du gaz carbonique, à de l'acide chlorhydrique et à de la formaldéhyde. Nous avons précisément constaté que, dans la décomposition *in vitro* de la palite par l'eau, il y a libération de formaldéhyde, susceptible d'être caractérisée d'une manière rigoureuse par les quelques réactions colorées

suivantes : bisulfite de rosaniline (bleue), acide sulfurique et codéine (bleue), phénylhydrazine et perchlorure de fer (rouge orangé), benzhydrol (bleue).

Nos recherches ont été effectuées sur les sécrétions ou sur la trachée et les poumons d'animaux intoxiqués par la palite ; les échantillons prélevés et éventuellement broyés ont été chauffés avec leur poids d'acide sulfurique au dixième et on a recueilli un cinquième ou un quart de distillat sur lequel on a fait les réactions ci-dessus.

Nos résultats ont toujours été positifs, sauf lorsque les organes examinés avaient été conservés et avaient subi un commencement de putréfaction décelée par la présence d'acides gras à odeur butyrique.

Voici quelles ont été nos conclusions :

Le chloroformiate de méthyle dichloré peut être caractérisé soit dans les organes ou les sécrétions des individus intoxiqués, soit dans la terre prélevée au voisinage du point d'éclatement des obus asphyxiants.

Tandis que dans ces deux derniers cas (salive, terre), la recherche reste possible plusieurs jours après l'accident, elle devient impossible pour les organes lorsque ceux-ci ont subi un commencement de fermentation ; il paraît donc nécessaire, après la mort par intoxication aiguë, de procéder à l'examen chimique de ces organes dans le plus bref délai.

§ 3. — Recherches chimiques.

Les recherches chimiques que j'ai entreprises avaient pour but soit la préparation de nouveaux produits arsenicaux vésicants ou sternutatoires, soit la découverte de nouveaux procédés de préparation ou le perfectionnement des procédés déjà connus. Le champ qui m'avait été assigné était celui des arsines.

Je me suis tout d'abord proposé de mettre au point la préparation du dichlorure de phénylarsine par l'emploi des dérivés mercuriels. D'autre part, mettant à profit la grande plasticité des composés organiques du mercure, j'ai préparé quelques-uns de ces composés et, à partir de ceux-ci, j'ai pu obtenir quelques nouveaux chlorures d'alcoylarsines. Je ne me dissimulais pas que l'emploi des composés organiques du mercure, même après régénération du métal, rendait l'obtention de ces produits un peu plus onéreuse que par les autres méthodes, mais il y avait intérêt à rechercher dans quel sens varient les propriétés physiologiques de façon à découvrir rapidement le composé le plus efficace de toute la série.

Dans ces recherches, j'ai été aidé par les trois collaborateurs qui me furent accordés par l'Inspection des études chimiques, à savoir : mon préparateur, M. Juéry, mon interne en pharmacie, M. Bassin et mon frère, M. Jules Tiffeneau.

Préparation du dichlorure de phénylarsine. — Le composé intermédiaire de cette préparation est le chlorure de mercure-phényle. Celui-ci s'obtient par condensation à chaud de l'acétate mercurique avec le benzène en milieu acétique. L'acétate de mercure-phényle obtenu est transformé en chlorure par simple addition d'acide chlorhydrique.

Pour préparer le dichlorure de phénylarsine, on chauffe le chlorure de mercure-phényle avec le trichlorure d'arsenic; il y a double réaction avec formation de sublimé et du corps cherché

$$Cl - Hg - C^6H^5 + AsCl^3 = HgCl^2 + C^6H^5 - AsCl^2$$

Tous les détails de cette préparation furent minutieusement étudiés.

Les rendements se montrèrent excellents et la régénération des produits accessoires de la réaction (ac. acétique, sublimé) très satisfaisante; néanmoins, ce procédé reste plus onéreux et plus difficile à manier industriellement que la méthode de Barth très heureusement mise au point par M. Bougault.

Préparation du dichlorure d'éthylarsine. — Le diéthyl-mercure qui a servi à cette préparation a été obtenu par la méthode de Franckland modifiée par Buckton : action de l'amalgame de sodium sur le bromure d'éthyle.

Le diéthyl-mercure est mis à réagir avec le trichlorure d'arsenic, d'abord à froid, puis à chaud; il y a formation de chlorure de mercure-éthyle, qui réagit à son tour sur le chlorure d'arsenic.

$$C^2H^5HgC^2H^5 + AsCl^3 = C^2H^5AsCl^2 + ClHgC^2H^5$$
$$ClHgC^2H^5 + AsCl^3 = C^2H^5AsCl^2 + HgCl^2.$$

Par le même procédé, fut préparé le dichlorure de butylarsine $C^4H^9AsCl^2$.

Préparation des chlorures de phényléthylarsine et de phénylbutylarsine. — En faisant réagir, comme dans le paragraphe précédent, le diéthylmercure et le dibutylmercure sur le dichlorure de diphénylarsine on obtient de nouveaux chlorures d'arsines secondaires. La réaction a lieu également en deux stades qui peuvent être, à volonté, séparés ou réunis. Dans les deux cas, on se débarrasse du sublimé, qui est entraîné et reste dissous dans le produit distillé, par agitation avec une solution concentrée d'acide chlorhydrique qui ne décompose pas les chlorures d'arsines.

TITRES ET FONCTIONS

DISTINCTIONS ET RÉCOMPENSES

TITRES UNIVERSITAIRES

Licencié ès sciences physiques (1897).
Pharmacien de 1[re] classe (1899).
Docteur ès sciences physiques (1907).
Docteur en médecine (1910).
Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris (1910) [Section de Matière médicale et Pharmacodynamie].

ENSEIGNEMENT UNIVERSITAIRE ET HOSPITALIER

Faculté de Pharmacie de Paris.

Préparateur des Travaux pratiques de Chimie (1895-1900).

Faculté de Médecine de Paris.

Conférences de Pharmacologie (1910-1918 et 1920-1922).
Chargé des fonctions de chef des travaux pratiques de Pharmacologie (1916-1919).
Leçons sur les antiseptiques et désinfectants. Cours supérieur d'Hygiène (décembre 1921).

Hôpital Boucicaut.

Conférences de chimie pathologique (1914) et de pharmacologie (1921).

FONCTIONS NON UNIVERSITAIRES

Établissements hospitaliers.

Interne en pharmacie des asiles de la Seine (1894-1897).
Interne en pharmacie des hôpitaux de Paris (1897-1902).
Pharmacien des hôpitaux de Paris (1904).

Publications scientifiques.

Collaboration aux publications suivantes :

Dictionnaire de Wurtz (*2ᵉ supplément*) [1900-1906].
Bulletin de la Société chimique de France (1902-1922).
Bulletin de l'Institut Pasteur.
Bulletin des sciences pharmacologiques.
Dictionnaire de Physiologie de Charles Richet.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société chimique de France (1897).
Membre du Conseil depuis 1913; Secrétaire adjoint depuis 1920.

Membre de la Société de Pharmacie de Paris (1909).
Secrétaire annuel en 1918.

Membre de la Société de Chimie biologique (1914).
Président de la Société en 1922.

Membre des Sociétés suivantes :

Société de Thérapeutique (1911).
Société de Médecine légale (1917).
Société de Biologie (1918).
Société d'Histoire de la Médecine (1919).

RÉCOMPENSES

Lauréat de l'École de Pharmacie de Paris (1894-1895). Prix de l'École (2ᵉ et 3ᵉ année); Prix Buignet (Physique); Prix Lebeault (Pharmacie et Zoologie médicale).

Lauréat des Hôpitaux de Paris (1900). Médaille d'or de l'Internat en Pharmacie.

Lauréat de la Société chimique de France (1904). Prix de Chimie organique.

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris (1910). Prix de thèse. Médaille d'argent.

Lauréat de l'Académie des Sciences (1911). Prix Jecker (partagé avec MM. Darzens et Fosse).

Lauréat de l'Académie de Médecine (1915). Prix Buignet.

LISTE CHRONOLOGIQUE

DES TRAVAUX ORIGINAUX

PUBLIÉS PAR

M. TIFFENEAU

1901

1. — Sur un isomère de l'anéthol et sur la constitution de l'anéthol (en collaboration avec M. BÉHAL). — *C. R.*, **132**, 561 (4.3.01). — *Bull. Soc. Chim.* (3), **25**, 275.

2. — Sur le pseudo-propénylbenzène. — *Bull. Soc. Chim.* (3), **25**, 276 (22.2.01).

1902

3. — Sur le méthoéthénylphène et ses trois homologues *o*-, *m*- et *p*-. — *Bull. Soc. Chim.* (3), **27**, 291 (14.3.02). — *C. R.*, **134**, 845 (14.4.02).

4. — Sur la constitution des chlorhydrines de glycols. — *C. R.*, **134**, 774 (7.4.02).

5. — Etude de quelques transpositions moléculaires par migration phénylique ; action de l'acétate de potassium sur la chlorhydrine du méthoéthénylbenzène. — *Bull. Soc. Chim.* (3), **27**, 642 (13.6.02).

6. — Sur la migration du groupe phénylique du phényléthylène et de ses dérivés. — *C. R.*, **134**, 1505 (23.6.02).

7. — Sur la formation de trioxyméthylène par oxydation directe des composés aromatiques à chaîne métho-éthénylique. — *Bull. Soc. Chim.* (3), **27**, 1065 (20.9.02).

8. — Action du magnésium sur l'ωbromo-styrolène et -méthylstyrolène (méthoéthénylbenzène). Sur le dibromure de méthoéthénylbenzène. — *Bull. Soc. Chim.* (3), **27**, 1186 (28.11.02). — *C. R.*, **135**, 1346 (29.12.02).

1903

9. — Fixation anormale de l'aldéhyde formique sur certains dérivés organo-magnésiens aromatiques (en collaboration avec M. Delange). — *C. R.*, **137**, 573 (12.10.03).

10. — Hydrogénation des éthers phénols à chaîne latérale non saturée (en collaboration avec M. Béhal). — *Bull. Soc. Chim.* (3), **29**, 1108 (13.11.03).

11. — Synthèses au moyen des dérivés organo-magnésiens. — *Bull. Soc. Chim.* (3), **29**, 1156-1158 (27.11.03).

12. — Sur la migration phénylique. — *C. R.*, **137**, 989 (7.12.03).

13. — Sur la transformation des α glycols primaires-tertiaires en aldéhydes correspondants. — *C. R.*, **137**, 1260 (28.12.03).

1904

14. — Sur deux acides β-méthylcinnamiques isomères. — *C. R.*, **138**, 985 (18.4.04).

15. — Sur quelques éthers phénoliques à chaîne pseudo-allylique (en collaboration avec M. Béhal). — *C. R.*, **139**, 159 (11.7.04).

16. — Synthèse de l'estragol et de dérivés aromatiques à chaîne non saturée. — *C. R.*, **139**, 481 (5.9.04).

1905

17. — Sur l'oxyde de méthovinylbenzène. — *C. R.*, **140**, 1458 (29.5.05). — *Bull. Soc. Chim.* (3), **31**, 1309 (en renvoi); **33**, 741 (26.5.05).

18. — Sur quelques oxydes d'éthylène (en collaboration avec M. Fourneau). — *C. R.*, **140**, 1595 (13.6.05); **141**, 662 (23.10.05). — *Bull. Soc. Chim.* (3), **33**, 740 (26.5.05).

19. — Sur quelques éthers phénoliques à chaîne pseudo-allylique (en collaboration avec M. Béhal). — *C. R.*, **141**, 596 (9.10.05).

1906

20. — Sur la migration phénylique chez les halohydrines et les α-glycols. — *C. R.*, **142**, 1537 (25.6.06).

21. — Transformation en cétones de quelques α-glycols secondaires-tertiaires et transposition de l'hydrobenzoïne (en collaboration avec M. Dorlencourt). — *C. R.*, **143**, 126 (9.7.06); **143**, 651 (29.10.06).

22. — Sur la migration phénylique; mode de fixation de l'acide hypoiodeux et d'élimination de l'acide iodhydrique. — *C. R.*, **143**, 649 (29.10.06).

23. — Sur la migration phénylique; structure à valences pendantes des composés intermédiaires. — *C. R.*, **143**, 684 (5.11.06).

24. — Sur le mécanisme des réactions migratrices; extension aux transpositions des alcools pinacoliques, des oximes (Beckmann) et des amides (Hofmann, Stieglitz). — *Bull. Soc. Chim.* (3), **35**, 1156 (9.11.06).

25. — Transposition de l'hydrobenzoïne; étude des alcoylhydrobenzoïnes et de quelques glycols aromatiques trisubstitués (en collaboration avec M. Dorlencourt). — *C. R.*, **143**, 1242 (31.12.06).

1907

26. — Sur les dibromures des éthers phénoliques à chaîne allylique (en collaboration avec M. Daufresne). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 106 (25.1.07). — *C. R.*, **144**. 924 (29.4.07).

27. — Sur le glycol de l'anéthol et sa transformation en anisylacétone. Sur le dibromure d'anéthol et sa transformation en aldéhyde hydratropique (en collaboration avec M. Daufresne). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 106 (25.1.07). — *C. R.*, **144**, 1354 (17.6.07).

28. — Carbures benzéniques à chaîne latérale pseudo-allylique : méthovinylbenzène et ses homologues. Étude de quelques migrations moléculaires. — *Ann. Ch. Phys.* (8), **10**, 145-198 (février 1907) et 322-378 (mars 1907).

29. — Sur le mécanisme des transpositions pinacoliques. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 514 (26.4.07).

30. — Préparation des halohydrines dissymétriques et propriétés des oxydes d'éthylènes correspondants (en collaboration avec M. Fourneau). — *C. R.*, **145**, 436 (19.8.07) et 492 (2.9.07).

31. — Migrations phényliques dans les iodhydrines aromatiques, par élimination de HI sur un même carbone. — *C. R.*, **145**, 593 (7.10.07).

32. — Sur un alcool vinylique du type ArR=C=CHOH (en collaboration avec M. Daufresne). — *C. R.*, **145**, 628 (14.10.07).

33. — Iodhydrines et alcoyliodhydrines dérivés du styrolène. — *C. R.*, **145**, 811 (11.11.07).

34. — Mise en liberté par la papaïne de la toxine tétanique fixée par la substance nerveuse (en collaboration avec M. A. Marie). — *Soc. Biol.*, **62**, 1187 (29.6.07). — Étude du mode de neutralisation de la toxine tétanique par diverses substances (en collaboration avec M. A. Marie). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 2 (13.1.07). — *Soc. Biol.*, **63**, 683 (14.12.07).

35. — Sur une prétendue transposition moléculaire des acides ortho-azoïques. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 1201 (20.12.07).

36. — Mécanisme des transpositions phényliques dans les iodhydrines aromatiques. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 1205 (10.12.07).

37. — Mécanisme des réactions chimiques : produits et structures intermédiaires. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 1221 (20.12.07).

38. — Action des dérivés organo-magnésiens sur les oxydes d'éthylène (en collaboration avec M. Fourneau). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **1**, 1227.

1908

39. — Mécanisme des transpositions phényliques dans les iodhydrines et les glycols aromatiques. — *C. R.*, **146**, 29 (6.1.08).

40. — Synthèse de phénols et d'éthers de phénols à chaîne isoallylique [propénylique] (en collaboration avec M. Béhal). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 301.

41. — Sur les éthers phénoliques à chaîne pseudo-allylique (métho-vinylique — $C(CH^3) = CH^2$: (I) Préparation, propriétés générales et nomenclature ; (II) Série anisique et homoanisique (en collaboration avec M. Béhal). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 310-321 (février 1908).

42. — Sur la sensibilité des Mammifères à la tuberculine (en collaboration avec A. Marie). — *Soc. Biol.*, **64**, 501 (21.3.08).

43. — Sur l'oxyde de styrolène (en collaboration avec M. Fourneau). — *C. R.*, **146**, 697 (30.3.08).

44. — Sur les éthers phénoliques à chaîne pseudo-allylique ; (III) Série crésotinique ; synthèse du Thymol ; (IV) Série vanillique, vératrique et pipéronylique (en collaboration avec M. Béhal). — *Bull. Soc. Chim.* (4), 3, 729-736 (avril 1908).

45. — Mécanisme des cyclisations dans la série géranique ; synthèse et structure du dihydromyrcène. — *C. R.*, **146**, 1153 (1.6.08).

46. — Étude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes (en collaboration avec M. A. Marie). — I[er] Mémoire, *Ann. Inst. Pasteur*, **22**, 289 (25.4.08) ; II[e] Mémoire, *id.*, **22**, 644 (25.7.08).

47. — Transpositions phényliques. Migrations du groupe naphtyle dans les iodhydrines de la série du naphtalène (avec M. V. Daudel). — *C. R.*, **147**, 678 (19.10.08).

1909

48. — Sur la transposition hydrobenzoïnique (avec M. Dorlencourt). — *Ann. Chim. Phys.* (8), **16**, 237 (février 1909)

49. — Toxicité de la tuberculine chez les mammifères non tuberculeux (en collaboration avec M. A. MARIE). — *C. R. Soc. Biol.*, **66**, 206 (6.2.09).

50. — Sur les alcools vinyliques R — CH = CHOH et RR' — C = CHOH. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **5**, 396 (26.3.09).

1910

51. — Sur les éthers phénoliques à chaîne pseudo-allylique. (V) Série orthocrésotinique (en collaboration avec M. BÉHAL). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **7**, 330 (20.4.10).

52. — Action des déshydratants sur quelques α-glycols. — *C. R. Ac. Sc.*, **150**, 1181 (9.5.10).

53. — Sur quelques alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine et de l'adrénaline. Étude chimique et pharmacodynamique. — *Thèse de Doctorat en Médecine* (Paris 1910).

1911

54. — Action de l'anhydride acétique sur les benzylamines tertiaires (en collaboration avec M. FÜHRER). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, 410 (24.3.11).

55. — (I) Sur la para-oxybenzylamine. (II) Sur la monométhyl- et la diméthylparaoxybenzylamine. (III) Sur la monométhyl- et la diméthyl-3 4 dioxybenzylamine. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, 819 et 928 (10.7.11).

1912

56. — Sur diverses conditions de culture du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. A. MARIE). — *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 48 (13.1.12).

57. — A propos de la neutralisation de la toxine tétanique par la substance cérébrale (en collaboration avec M. A. MARIE). — *Ann. Inst. Pasteur*, **26**, 318 (avril 1912).

58. — Étude pharmacodynamique de la para-oxybenzylamine et de ses dérivés méthylés à l'azote : (I) Toxicité comparée; (II) Action cardiaque (en collaboration avec M. MARTINESCO). — *C. R. Soc. Biol.*, **73**, 168, 301 (20 et 27.7 1912).

59. — Sur les groupements actifs dans la série de l'adrénaline. Influence de la position des oxhydryles sur l'activité des dioxybenzylamines ortho-méta-1-2-3 et méta-para-1-3-4. *Mélanges biologiques* (livre jubilaire du prof. Charles RICHET). Paris, Maretheux, 1912, 399.

60. — Du rôle de la caféine : (I) dans l'action cardiaque du café; (II) dans l'action diurétique du café (en collaboration avec M. H. BUSQUET). — *C. R. Ac. Sc.*, **155**, 362, 857 (29 juillet et 28 octobre 1912).

1913

61. — Étude physiologique des chloraloses mono- et bi-déchlorés (en collaboration avec M. Régnier). — *C. R. Soc. Biol.*, **74**, 874 (26.4.13).

62. — Sur un cas de chylurie intermittente non parasitaire. — *Journ. Pharm. Chim.*, **7**, 506 (7.5.13).

63. — Sur l'augmentation d'amplitude des post-extrasystoles après les contractions supplémentaires interpolées (en collaboration avec M. H. Busquet). — *C. R. Soc. Biol.*, **75**, 142 (19 7.13).

64. — Action des digitaliques sur la diurèse et sur les vaisseaux rénaux (en collaboration avec M. Martinesco). — *C. R. Soc. Biol.*, **75**, 197 (26.7.13),

65. — Note sur deux cas de vomissements graves de la grossesse (en collaboration avec M. G. Lepage). — *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, Paris, **2**, 545 (juin 1913). — *Ann. Gynéc. et Obst.* (novembre 1913).

66. — Du rôle de la caféine dans l'action exercée par le café sur le cœur, le rein et le système nerveux (en collaboration avec M. H. Busquet). — *Bull. Soc. scient. Hyg. alim.*, **3**, 377 (1913).

67. — Action de la diméthylamine sur les iodhydrines dérivées du styrolène ; étude des deux phényldiméthylaminoéthanols (en collaboration avec M. Fourneau). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **13**, 971 (14.9.13).

68. — Sur quelques cas d'autoxydation. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 4 (28.11.13).

69. — Mode d'action du nitrate d'argent sur les diverses iodhydrines. Transpositions moléculaires en série hydrocyclique. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 79 (12.12.13).

1914

70. — Action de la diméthylamine sur les deux acides chloro-oxy-isobutyriques et leurs dérivés (en collaboration avec M. E. Fourneau). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 19 (5.1.14).

71. — Action des anhydrides et des chlorures d'acides sur les benzylamines tertiaires. Rupture à l'atome d'azote (en collaboration avec M. K. Führer). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 162 (20.2.14).

72. — Détermination de la constitution des iodhydrines par action des amines tertiaires. Iodhydrines dérivées du styrolène (en collaboration avec M. E. Fourneau). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 275 (20.3.14).

73. — Incompatibilité de la mélubrine avec les préparations contenant des aldéhydes (eau de laurier-cerise, eau de cannelle, etc.). Dosage de ces aldéhydes. — *Bull. Sc. Pharm.*, **21**, 71 (février 1914).

74. — Contribution à l'étude des modifications de réactivité cardiaque après l'extrasystole (en collaboration avec M. H. Busquet). — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **16**, 156 (15.3.14).

75. — Oscillations rythmiques de la tonicité sur les ventricules du cœur isolé de lapin (en collaboration avec M. H. Busquet). — *C. R. Ac. Sc.*, **158**, 20, 19 (29.6.14).

76. — Destinée du chloralose dans l'organisme (en collaboration avec M. Frédoux). — Communication *Soc. Chim. Biol.* (7.7.14). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **1**, 97 (octobre 1919).

77. — Migration d'un méthoxyle au cours du dédoublement d'un hydrate d'ammonium quaternaire par la méthode d'Hofmann. — *C. R. Acad. Sc.*, **159**, 771 (7.12.14).

78. — Constitution des alcaloïdes morphiniques et mécanisme de leur dédoublement par l'anhydride acétique. — *Association pour l'Avancement des sciences*, Congrès du Havre, 1914, procès-verbaux, p. 92. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **17**, 3 (18.12.14).

1915

79. — Sur la destinée du chloralose dans l'organisme et ses rapports avec la conjugaison glycuronique. *C. R. Ac. Sc.*, **160**, 38 (4.1.15).

80. — Action de l'anhydride acétique sur les alcaloïdes de la série morphinique. (I) *Bull. Soc. Chim.* (4), **17**, 67 (mars 1915). — (II) Étude des bases morphiniques chez lesquelles l'anhydride acétique ne détermine pas de rupture azotée. *Bull. Soc. Chim.* (4), **17**, 109 (avril 1915). — (III) Série de l'apomorphine. Diacétyl- et triacétylapomorphine (en collaboration avec M. Porcaer). — *Bull. Soc. Chim.* (4), **17**, 114 (avril 1915).

81. — Comparaison des diverses adrénalines et de leurs homologues d'après leur action sur la pression artérielle chez le chien atropinisé. — *C. R. Ac. Sc.*, **161**, 36 (12.7.15).

1916

82. — Sur la recherche médico-légale du carbonate de méthyle chloré ou dichloré [Palite] (en collaboration avec M. Chelle).

83. — Autoxydation en série cyclohexanique avec rupture du noyau. — *Bull. Soc. Chim.* (4), **19**, 216 (26.5.16).

1917

84. — Oscillations rythmiques de la tonicité et de l'amplitude ventriculaires du cœur isolé de lapin (en collaboration avec M. H. Busquet). — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **17**, 5 (mars 1917).

1918

85. — Considérations théoriques sur la nature des radicaux migrateurs; à propos des recherches de M. Orékhoff. — *Bull. Soc. Chim.*, **23**, 212 (12 4.18).

1919

86. — Sur la diacétylapomorphine. — *C. R. Soc. Biol.*, **82**, 1193 (22.11.19).

87. — Migration phénylique dans la série tétrahydronaphtalénique. — *Bull. Soc. Chim.*, **25**, 7 (28.11.19).

1920

88. — Sur les iodhydrines du camphène glycol (en collaboration avec Mlle J. Lévy). — *Bull. Soc. Chim.*, **27**, 320 (26.3.20).

89. — Schéma perspectif dans la série du camphène et du fenchène; son application aux transpositions dans cette série. — *Bull. Soc. Chim.*, **27**, 459 (26.3.20), inséré dans la séance du 14 mai.

90. — Sur les iodhydrines dérivées des deux dihydronaphtalines et de l'indène. — *C. R. Ac. Sc.*, **170**, 465 (23-2.20). — *Bull. Soc. Chim.*, **27**, p. 782 (10.8.20).

91. — Sur la méthylnoradrénaline. — *Comm. au Congrès de Physiologie*, Paris (juillet 1920).
L'adrénaline et ses groupements atomiques physiologiquement actifs. — *Paris médical*, **10**, 386-394 (27.11.20).

92. — Sur la pelletiérine. — *Comm. au Congrès de Strasbourg* (juillet 1920).

93. — Sur la transposition hydrobenzoïnique. Influence de la nature du réactif (en collaboration avec M. Orékhoff). — *C. R. Ac. Sc.*, **171**, 400 (17.8.20).

94. — Sur la transposition hydrobenzoïnique. Influence de la substitution paraméthoxylée sur la déshydratation des triarylglycols (en collaboration avec M. Orékhoff). — *C. R. Ac. Sc.*, **171**, 473 (30.8.20).

95. — Sur les combinaisons des phénols avec l'hexaméthylène tétramine (en collaboration avec M. P. Boucuereau). — *Bull. Soc. Thérap.* [4], **25**, 277-280 (8.12.20).

96. — Sur l'ergotinine et l'ergotoxine. — *Bull. Soc. Thérap.* [4], **25**, 289-291 (8.12.20).

97. — Transposition phénylique et transposition non phénylique dans la série du phényl 1 diméthyl 2.2 glycol (en collaboration avec M. Orékhoff). — *Bull. Soc. Chim.*, **29**, 59 (séance du 14.12.20).

1921

98\. — Sur quelques composés cyclohexaniques du mercure (en collaboration avec M. E. Gannagé). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 7 (janvier 21).

99\. — Sur l'α-bromocaproylurée et les α-bromoacidylurées linéaires homologues (en collaboration avec M. Et. Ardeley). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 155 (février 21).

100\. — Nécessité du contrôle physiologique de l'adrénaline et des préparations de surrénales. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, **23**, 219 (2.3.21); *Id.*, 313 (16.4.21); *Id.*, 366 (1.5.21).

101\. — Sur la stabilité de l'ouabaïne Arnaud. — *Bull. Acad. Méd.*, **85**, 187 (8.2.21).

102\. — La règle de Richet et le coefficient de partage de Meyer et Overton dans les hypnotiques du groupe du véronal I. Série allylée. — *C. R. Soc. Biol.*, **84**, 540 (19.3.21).

103\. — Etude pharmacodynamique de la diéthylbromacétylurée. Comparaison avec la bromocaproylurée (en collaboration avec M. Et. Ardely). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 241 (mai 21).

104\. — Sur la caractérisation de l'ouabaïne. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, **23**, 473 (11.5.21).

105\. — Sur l'hyoscyamine et l'atropine. — *Bull. Soc. Thérap.*, **26**, 144 (11.5 21).

106\. — Sur la transposition hydrobenzoïnique. Influence de la nature du réactif (en collaboration avec M. Orékhoff). — *C. R. Ac. Sc.*, **171**, 400 (17.8.20).
Sur les transpositions hydrobenzoïniques, semihydrobenzoïniques et semipinacoliques. Etude de la déshydratation des alcoylhydrobenzoïnes (en collaboration avec M. A. Orékhoff). — *Bull. Soc. Chim.*, **29**, 422 (juin 21).

107\. — Sur la transposition hydrobenzoïnique. Influence de la substitution paraméthoxylée sur la déshydratation des triarylglycols (en collaboration avec M. Orékhoff). — *C. R. Ac. Sc.*, **171**, 473 (23.8.20). Congrès de Strasbourg. — *Ass. Av. Sc.* (juillet 20).
Transpositions hydrobenzoïniques et semipinacoliques dans la série des glycols triarylés à substitutions para-méthoxylées (anisylglycols) (en collaboration avec M. A. Orékhoff). — *Bull. Soc. Chim.*, **29**, 445 (juin 21).

108\. — Sur les transpositions moléculaires dans la série de l'hydrobenzoïne (Considérations générales et vue d'ensemble). — *Bull. Soc. Chim.* (22.7.21), **29**, 782 (septembre 21).

109\. — Sur la nature pinacolique de quelques transpositions dans la série du phényldiméthylglycol (en collaboration avec M. A. Orékhoff). — *C. R. Ac. Sc.*, **172**, 387 (14.2.21).

110. — Transpositions semipinacoliques et semihydrobenzoïniques dans la série du phényldiméthylglycol. Action des acides dilués sur ce glycol et sur son oxyde; élimination de HI dans l'iodhydrine correspondante. — *Bull. Soc. Chim.*, **19**, 809 (septembre 1921).

1922

111. — Etude pharmacologique et pharmacodynamique des glucosides strophantiques : strophantines et ouabaïne. — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, 68, 123, 184 (février, mars, avril et mai 1922).

112. — Nouveaux hypnotiques de la série barbiturique. — *Journ. Pharm. et Chim.*, **25**, 153 (1.2.22).

113. — Transposition hydrobenzoïnique. Déshydratation de la benzylhydrobenzoïne : formation de triphényl acétone par transposition semipinacolique et de diphénylindène par cyclisation (en collaboration avec M. Oréekhoff). — *Bull. Soc. Chim.*, **21**, 253 (mars 22).

114. — Transposition semipinacolique dans la série du benzycyclohexène; migration du radical benzyle (en collaboration avec M. Porcher). — *Bull. Soc. Chim.*, **21**, 324 (avril 22).

115. — Sur l'action physiologique de la pelletiérine; analogie de ses effets avec ceux produits par la nicotine (en collaboration avec M. Boyer). — *C. R. Soc. Biol.*, **86**, 763 (8.4.22).

LIVRES, ARTICLES DE DICTIONNAIRES REVUES SCIENTIFIQUES, RAPPORTS

1901. — Sur l'industrie des parfums et des produits pharmaceutiques à l'Exposition de 1900. — *Moniteur scientifique Quesneville.*

1900-1906. — Divers articles du *Dictionnaire de Würtz* (2e supplément), dont l'un sur « Hydroxylamine » constitue une importante monographie (592-644).

1904. — Sur le camphre; sa synthèse, sa constitution chimique et sa préparation artificielle. — *Bull. Sc. Pharmac.*, 9, 1904, 321-330.

1907. — Sur les transpositions de structure en chimie organique. Conférence au laboratoire de M. Haller, décembre 1906. — *Revue générale des Sciences*, 1907, 583-594.

1909. — Vanille et vanilline. — *Bull. Sc. Pharmac.*, **19**, 607-617.

1910. — Notice sur les travaux et titres scientifiques (Maretheux, 1910).
Des groupements actifs au point de vue pharmacodynamique. — *Bull. gén. thérap.*, **164**, 22 et 30.1.11; *Rev. gén. de Chimie pure et appl.*, 1911.

1913. — Hémoglobine. Article publié dans le *Traité du sang*, de Gilbert et Weinberg, Paris, Baillière, 1913, 102-144.

1915. — Etude sur les moyens propres à assurer en France le développement de l'industrie des médicaments. — *Bull. Soc. thérap.*, **20**, 71, 93, 136, 147, 427; 9.6. et 7.7.1915; *Bull. gén. thérap.*, **168**, octobre 1915.

1916. — Sur la question des marques et brevets pharmaceutiques. — *Bull. Soc. méd. légale*, **13**, 10.4.1916; *Bull. Sc. Pharmac.*, **23** (Part. prof.), 76 et 118.

1916. — Sur la nécessité de publier la composition des spécialités pharmaceutiques. — *Bull. Soc. méd. légale*, **13**, 207, 9.10.1916; *Bull. Sc. Pharmac.*, 24 (Part. prof.), 58.

Le Centenaire de Charles Gerhardt : I. Les Comptes rendus de chimie ; II. L'attaque de Liebig. — *Journ. de Pharmac. et de Chimie*, (7), **14**, 129, 161, 202, 234, septembre-octobre 1916.

L'œuvre de Charles Gerhardt. Conférence faite le 8 décembre 1916 devant la Société chimique de France, à l'occasion du Centenaire de Gerhardt et suivie d'un exposé méthodique de l'œuvre de Gerhardt, avec la liste chronologique de ses publications. Brochure de 100 pages ; supplément au *Bull. Soc. Chim.*, 1916 ; *Revue scientifique*, 1917, n°s 19 et 24, et 1918, n° 6.

Catalogue de l'Exposition de Souvenirs sur Gerhardt, 8.12.1916, Paris, Maretheux.

1917. — Charles Gerhardt et la « Revue scientifique ». — *Moniteur scientifique*, janvier 1917.

Rapport sur l'application de la nouvelle réglementation relative à la détention, à la vente et à l'emploi des substances vénéneuses. — *Bull. Soc. méd. légale*, **14**, 247, 12.11.1917.

1918. — Les premières relations des chimistes Laurent et Gerhardt. Introduction à leur correspondance. — *Revue générale des Sciences*, **29**, 341, 15.6.1918.

Correspondance de Charles Gerhardt, tome I, Laurent et Gerhardt, Paris. Masson et Cie, 1918, in-12, 366 pages.

Présentation de cet ouvrage à la Société chimique de France, 26.7.1918. *Bull. Soc. Chim.*, **23**, 417 ; à la Société de Pharmacie, 24.7.1918. *Journ. de Pharmac. et de Chimie* (7), **18**, 118 ; à la Société d'Histoire de la Médecine; 4.12.1920.

1919. — Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie pendant l'année 1918. — *Journ. de Pharmac. et de Chimie* (7), **19**, 144-153, 1919.

1920. — Centenaire de l'Internat en Pharmacie (Paris, Maretheux 1920) : I. Rôle scientifique du pharmacien des hôpitaux, p. 175 (voir également dans *Paris médical*, **11** (II), 100, 19.2.1921 ; II. Part des pharmaciens des hôpitaux et de leurs internes dans le développement de la chimie organique de 1820 à 1920, p. 620.

Notice nécrologique sur le chimiste Pisani. — *Bull. Soc. Chim.*, **27**, 1920, 892.

1921. — I. Débuts de Pasteur dans la recherche scientifique; II. Le premier cours de chimie atomique à la Faculté de Médecine; III. Première application des recherches pharmacologiques à la détermination de la constitution chimique. Etude de quelques documents concernant l'histoire de la Médecine. — *Bull. Soc. franç. hist. méd.*, **15**, 45, janvier-février 1921.

L'œuvre commune de Gerhardt et de Wurtz. Inauguration de la Fondation Gerhardt. — *Revue scientifique*, **59**, 575, 576, 584, 22.10.1921.

Fêtes de Gerhardt et de Wurtz à Strasbourg. — *Presse médicale*, 1737, 30.11.1921.

1922. — Manganèse. Article du *Dictionnaire de Physiologie de Richet*, Alcan.

Sur les mydriatiques et les myotiques; relations entre l'action pharmacodynamique et la structure chimique. Conférence du laboratoire de Chimie organique à la Sorbonne, 22 février 1922.

LISTE DES TRAVAUX

EFFECTUÉS SOUS LA DIRECTION DE M. TIFFENEAU

1907

1° M. Daufresne : **Sur quelques dérivés du Fluorène; formation spontanée d'un ozonide solide.** *Bull. Soc. Chim.* (4), 1, 1233.

1908

2° M. Daufresne : **Étude sur la composition de l'essence d'estragon et sur quelques dérivés de l'estragol.** Thèse de doctorat en pharmacie de l'Université de Paris. *Annales de Chimie et de Physique* (8), **13**, 365; *C. R. Ac. Sc.*, **145**, 875; *Bull. Sc. Pharmac.*, **15**, 11; *Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 321, 327, 330.

3° M. Dorlencourt : **Sur de prétendus antidotes d'alcaloïdes et antitoxines artificielles.** *Bull. Sc. Pharmac.*, **15**, 82.

4° MM. Daufresne et Flament : **Sur les constituants actifs de l'essence d'estragon.** *Bull. Soc. Chim.* (4), **3**, 656.

1909

5° M. Guillaumin : **Étude chimique et pharmacologique des thymols synthétiques dérivés des acides crésotiniques.** Thèse de doctorat en pharmacie de l'Université de Paris. *Bull. Soc. Chim.* (4), **7**, 1910, 332, 374, 420, 424; *Bull. Sc. Pharmac.*, **17**, 1910, 373-380.

1910

6° M. de Rességuier : **Sur le cyclohexylpropène et le cyclohexylpropine.** *Bull. Soc. Chim.* (4), **7**, 431.

1911

7° M. Douetteau (René) : **Sur les dioxy 2-3 et 3-4 benzylamines.** *Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, 932, 10.7.1911.

1912

8° M. Bealfour (Henri) : **Sur quelques éthers oxydes de l'alcool cinnamique.** *Bull. Soc. Chim.* (4), **11**, 648.

9° M. Douetteau (René) : **Sur la N. méthyl et la N. diméthyl 2-3 dioxybenzylamine.** *Bull. Soc. Chim.* (4), **11**, 652.

10° M. Lafaix (Pascal) : **Sur un cas particulier de décomposition d'un hydrate d'ammonium quaternaire.** *Thèse Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1912.

11° M. Martinesco (de Bucarest) : **Action pharmacodynamique de la kolatine-caféine.** Paris, Levé, 1912.

1913

12° M. Martinesco : **Action pharmacodynamique cardiaque de l'extrait physiologique (intrait) de digitale.** *Arch. intern. pharmac.*, **23**, 157.

13° M. Bealfour (Henri) : **Sur les iodhydrines dérivées de l'éther cinnamyl-méthylique (étude chimique) et sur l'ω-méthoxyméthyléphédrine (étude pharmacodynamique).** *Thèse Pharmacie*, Paris, Hérissey, Evreux, 1913 ; *Bull. Sc. Pharmac.*, **20**, 263-272, mai 1913.

1914

14° M. de Rességuier : **Sur les iodhydrines et alcoyliodhydrines dérivées du cyclohexylpropène.** *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, 175, 13.12.1913.

15° M. Luquet : **Le métabolisme azoté dans un cas de vomissements graves de la grossesse.** *Bull. Sc. Pharmac.*, **21**, 143, mars 1914.

16° M. Frédoux : **Étude de la destinée du chloralose dans l'organisme animal et ses rapports avec la conjugaison glycuronique.** *Thèse Pharmacie*, Faculté de Pharmacie, Paris. 1914.

17° M. Le Brazidec (Marcel) : **Étude des transpositions moléculaires dans la série du phénylcyclohexane.** *Thèse Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1914 ; *C. R. Ac. Sc.*, **159**, 774, 7.12.1914.

18° M. Juéry : **Sur les deux oxalates de p. méthylcyclohexyle.** *Bull. Soc. Chim.*, **17**, 49, 18.12.1914.

1916

19° M. Ardely (Etienne) : **Sur quelques α-bromo-acidylurées linéaires. Étude chimique et pharmacodynamique.** *Thèse Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1916.

1917

20° M. Bouchereau (Pierre) : **Sur quelques combinaisons nouvelles de l'hexaméthylène tétramine avec les phénols.** *Thèse Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1917.

1919

21° M. Gannagé (Elie) : **Sur quelques composés cyclohexaniques du mercure.** *Thèse Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1919.

1920

22° M. Beaufour (Henri) : **Sur l'iodhydrine dérivée de l'éther méthyl-cinnamique.** *Bull. Soc. Chim.*, **27**, 148, 5.2.1920.

23° M. Douetteau (René) : **Sur les dioxybenzylamines 1-2-3 et 1-3-4.** *Thèse doctorat Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1920.

24° M. Le Brazidec (Emilien) : **Sur quelques dérivés de l'acétone anisique.** *Thèse doctorat Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1920; *Bull. Soc. Chim.*, **31**, 255.

25° Mlle Mullot (Thérèse) : **Contribution à l'étude des iso-adrénalines. Sur la β-méthyl-noradrénaline.** *Thèse doctorat Médecine*, Paris, Vigot, 1920.

26° Mlle Lévy (Jeanne) : **Sur quelques transpositions rétropinacoliques.** *Bull. Soc. Chim.*, **27**, 730, 23.7.1920.

27° M. Porcher (Marcel) : **Sur quelques dérivés du benzyléthylène et du benzylcyclohexène. Contribution à l'étude des transpositions moléculaires.** *Thèse doctorat Pharmacie*, Paris, Maretheux, 1920.

1921

28° M. Tiffeneau (Jules) : **Sur le dibutylmercure et quelques-uns de ses dérivés.** *Bull. Sc. Pharmac.*, **28**, 65, février 1921.

29° Mlle Lévy (Jeanne) : **I. Sur les transpositions moléculaires dans la série des alcoylhydrobenzoïnes et des dialcoylphénylglycols ; II. Sur quelques transpositions rétropinacoliques.** *Thèse doctorat ès Sciences*, Paris, Dupont, 1921 ; *C. R. Ac. Sc.*, **172**, 383, 14.2.1921 ; *Bull. Soc. Chim.* (4), **19**, 865, 878, octobre 21.

30° M. Billard (Frédéric) : **Sur les transpositions hydrobenzoïniques et semipinacoliques de deux alcoylhydrobenzoïnes.** *Thèse doctorat Université (Pharmacie)*, 1921, Paris, Davy ; *Bull. Soc. Chim.* (4), **19**, 429, juin 21.

31° M. Jaeger (Edmond) : **Étude pharmacodynamique de l'adrénalone.** *Thèse doctorat Médecine*, Paris, 1921, Ollier-Henry ; *C. R. Soc. Biol.*

1922

32° M. Goret (Marcel) : **Sur quelques dérivés propylés et isopropylés du mercure.** *Thèse doctorat Université (Pharmacie)*, Paris, Maretheux, 1921.

33° M. Weitz : **Les Lycium européens et exotiques. Recherches historiques, botaniques, chimiques et pharmacologiques.** La partie pharmacodynamique de cette thèse a été faite sous ma direction dans les laboratoires des professeurs Richet et Pouchet. *Thèse doctorat Médecine*, Paris, Vigot, 1921 ; *Bull. Sc. Pharmac.*, 1921.

34° M. Tiffeneau (Jules) : **Sur le dibutylmercure et sur quelques dérivés des butylarsines.** *Thèse doctorat Université (Pharmacie)*, Paris, Maretheux, 1922.

35° M. Daudel (Victor) : **Condensation spontanée de l'éthoxyacétone : formation de l'aldol correspondant.** *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 33, 265, mars 1922.

36° M. Porcher (Marcel) : **Sur l'iodhydrine dérivée de l'allylbenzène et ses transformations.** *Bull. Soc. Chim. Fr.* (4), **31**, 334.

37° M. Dimitracoff : **L'ouabaïne Arnaud ; propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques.** La partie pharmacodynamique de cette thèse a été effectuée sous ma direction dans le laboratoire du professeur Richet. *Thèse doctorat Médecine*, Paris, Maloine, 1922.

38° M. Bassin (Marcel) : **Sur les transpositions semi-pinacoliques et semihydrobenzoïniques dans la série des dialcoylphénylglycols.** *Thèse doctorat Pharmacie*, Paris, Davy, 1922.

TABLE DES MATIÈRES

DEUXIÈME PARTIE

PHARMACODYNAMIE

TROISIÈME PARTIE

CHIMIE PURE ET THÉORIQUE

Chapitre premier : *Chimie pure.*

QUATRIÈME PARTIE

CHIMIE BIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

CINQUIÈME PARTIE

SERVICES RENDUS ET TRAVAUX EFFECTUÉS PENDANT LA GUERRE 1914-1918

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.